



ORIGINAL

## Concentraciones de interleucina 10 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas

E. Reyna\*, J. Mejía, N. Reyna, D. Torres-Cepeda, 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 5 de noviembre de 2009  
Disponible en Internet el 2 de febrero de 2010

### PALABRAS CLAVE

Interleucina 10;  
Preeclampsia;  
Citokinas

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las concentraciones de interleucina 10 (IL-10) en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

**Material y método:** 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 que consistió en 50 embarazadas sanas (grupo B). Las muestras de sangre para la determinación de IL-10 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 en el 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 ( $p<0,05$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de IL-10 entre las pacientes del grupo A ( $15,9\pm 3,1$  pg/ml) y las pacientes del grupo B ( $90,6\pm 20,0$  pg/ml;  $p<0,05$ ) y se observó una correlación fuerte, negativa y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r=-0,823$ ;  $p<0,05$ ) y diastólica ( $r=-0,825$ ;  $p<0,05$ ).

**Conclusiones:** Las preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más bajas de IL-10 al compararlas con embarazadas normotensas sanas.

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

### KEYWORDS

Interleukin-10;  
Preeclampsia;  
Cytokines

### Interleukin 10 concentrations in preeclamptic and healthy normotensive pregnant patients

#### Abstract

**Objective:** To compare concentrations of interleukin-10 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 those in the study group were selected as controls (group B). Blood samples for interleukin-10 determination were collected in all patients before labor and immediately after diagnosis in the study group.

**Results:** There were no significant differences in maternal or gestational age or body mass index at sample collection ( $p=ns$ ). Significant differences were found between groups in mean values of systolic and diastolic blood pressure ( $p<0.05$ ). Statistically significant differences were also found in interleukin-10 concentrations in patients in group A ( $15.9\pm 3.1$  pg/ml) and patients in group B ( $90.6\pm 20.0$  pg/ml  $p<0.05$ ) and a strong, negative and significant correlation was found with systolic ( $r=-0.823$ ;  $p<0.05$ ) and diastolic blood pressure ( $r=-0.825$ ;  $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Interleukin-10 concentrations of were significantly lower in preeclamptic patients than in healthy normotensive pregnant women.

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

## Introducción

La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Aunque la patogénesis de la preeclampsia es desconocida y lo más probable es que esta sea multifactorial, es claro que los procesos patológicos en la circulación materna contribuyen a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las biopsias del lecho placentario han demostrado que la lesión básica es la invasión completa del trofoblasto en las arterias espirales maternas<sup>1,2</sup>. La proliferación, migración e invasión del trofoblasto extravascular está regulado por mecanismos autocrinos, paracrinos y yuxtacrinos que involucran una gran cantidad de factores reguladores y de crecimiento en ese microambiente<sup>3,4</sup>.

El otro aspecto de la investigación en la preeclampsia se enfoca hacia la mala adaptación de las respuestas del sistema inmune. Esta respuesta materna inflamatoria excesiva, quizá dirigida contra los antígenos fetales extraños, resulta en una cadena de eventos que incluyen: escasa invasión trofoblástica, remodelación defectuosa de las arterias espirales, infartos placentarios, liberación de citocinas proinflamatorias y fragmentos placentarios a la circulación materna<sup>4</sup>. Durante el embarazo normal, el trofoblasto interactúa con la decidua y con las células *natural killer* uterinas, modificando su repertorio de citocinas y regulando las moléculas de adhesión y las metaloproteinasas de la matriz<sup>5</sup>.

La interleucina 10 (IL-10) actúa por inhibición de citocinas inflamatorias, algunos factores de crecimiento (como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), quimocinas producidas por fagocitos mononucleares (como la proteína inhibidora de macrófagos 1 alfa), el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa. Se le ha considerado una citokina Th2, aunque se afirma que pueda tener origen Th0, Th1 o Th2<sup>6</sup>. Roth et al<sup>7</sup> postulan que la producción de IL-10 por la placenta sirve para proteger al feto de la respuesta celular mediada por Th1. Además, se ha identificado como una citokina importante en el embarazo, ya que puede estar involucrada en la maduración y mantenimiento del cuerpo lúteo y la producción de progesterona<sup>8</sup>.

A simple vista, los efectos de esta citokina son aparentemente contradictorios. Por un lado, se encuentra la protección ya señalada, pero por el otro, puede afectar al flujo sanguíneo de la unidad fetoplacentaria como consecuencia de la menor producción de óxido nítrico e inhibir el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Ambos mecanismos podrían contribuir a la restricción

del crecimiento intrauterino del feto<sup>9</sup>. Los estudios realizados hasta la fecha que han investigado los cambios de esta citokina en plasma, células mononucleares en sangre periférica y placenta en preeclámpticas han producido evidencia contradictoria.

El objetivo fue comparar las concentraciones de IL-10 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

## Material y método

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 que consistió en 50 embarazadas 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 preexistentes (antes de las 20 semanas); enfermedad cardíaca o renal; diabetes mellitus; embarazo múltiple y tratamiento con medicamentos que puedan alterar el metabolismo de la IL-10.

Las muestras de sangre se recolectaron de la vena antecubital en todas las pacientes de los grupos de casos antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente, fueron centrifugadas y almacenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de la IL-10 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 1 pg/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 7%.

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-10 y la presión arterial sistólica

**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±0,9	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, mmHg	148,6±8,8	103,9±6,8	<0,05
Presión arterial diastólica, mmHg	103,2±8,1	73,5±7,7	<0,05

**Tabla 2** Concentraciones de interleucina 10

	Grupo A preeclámpticas (n=50)	Grupo B controles (n=50)	p
Interleucina 10, pg/ml	15,9±3,1	90,6±20,0	<0,05

**Tabla 3** Correlaciones entre las concentraciones de interleucina 10 y presión arterial

	Correlación (r)	p
Presión arterial sistólica	-0,823	<0,05
Presión arterial diastólica	-0,825	<0,05

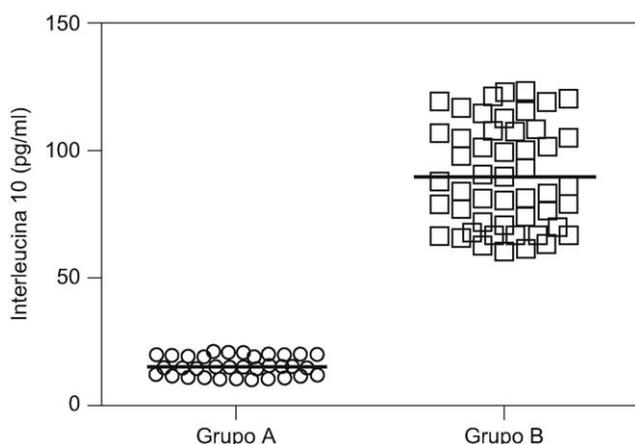
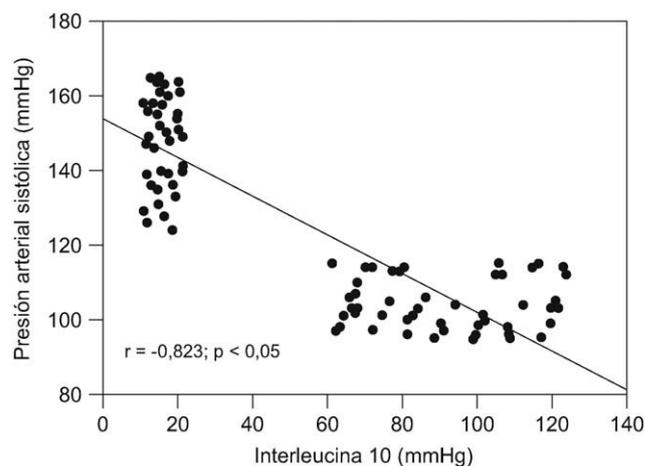
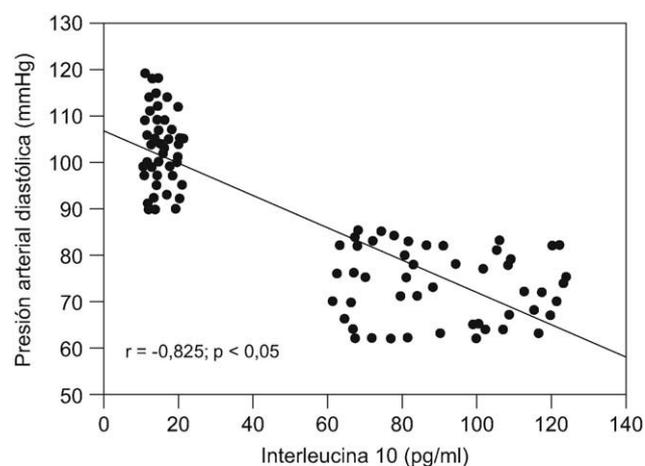
y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## 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 en el 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-10. Las concentraciones fueron significativamente más bajas en el grupo de estudio ( $15,9 \pm 3,1$  pg/ml) comparado con el grupo de controles ( $90,6 \pm 20,0$  pg/ml;  $p < 0,05$ ; [fig. 1](#)).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-10 y los valores de presión arterial ([tabla 3](#)), se observó una

**Figura 1** Concentraciones de interleucina 10.**Figura 2** Correlación entre concentraciones de interleucina 10 y presión arterial sistólica.**Figura 3** Correlación entre concentraciones de interleucina 10 y presión arterial diastólica.

correlación fuerte, negativa y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = -0,823$ ;  $p < 0,05$ ; [fig. 2](#)) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = -0,825$ ;  $p < 0,05$ ; [fig. 3](#)).

## Discusión

A diferencia de lo reportado por Gratacós et al<sup>10</sup>, quienes hallaron concentraciones séricas normales de la IL-10, en la presente investigación, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más bajas de IL-10 en comparación con embarazadas normotensas sanas. Los valores anormales son secundarios al aumento de la producción, altas concentraciones y efectos negativos de citocinas proinflamatorias, las hacen más bien posibles generadores de disfunción en la preeclampsia. Contra esos efectos, la IL-10 tiene la capacidad de autorregularse, inhibiendo su propio ARNm<sup>6</sup>. Aunque se ha comprobado que las células mononucleares en sangre periférica y de la decidua producen menores cantidades de IL-10 en las preeclámpticas comparado con las embarazadas normales<sup>11</sup>.

Las citocinas inmunoregulatorias, como la IL-10, regulan la inmunostimulación y la inflamación. La producción por las células *natural Killer* CD56<sup>+</sup> y linfocitos CD56<sup>-</sup> está aumentada durante el embarazo<sup>12</sup>. El trofoblasto produce una citokina proinflamatoria (factor de necrosis tumoral alfa) y una citokina inmunoregulatoria (IL-10). Hennessy et al<sup>13</sup> reportaron una disminución de la IL-10 en el trofoblasto vellosos de las preeclámpticas y también reportaron incrementos en la relación IL-2/IL-10 y FNT-alfa/IL-10 en tejidos placentarios de pacientes con el síndrome<sup>14</sup>. No solo las células inmunocompetentes, sino también el trofoblasto regulan la inmunostimulación con la producción de IL-10. La inmunostimulación excesiva por trofoblasto necrótico, condiciones hipóxicas o angiogénesis limitada puede superar el sistema de inmunoregulación produciendo condiciones de inflamación sistémica y disfunción endotelial.

Se ha encontrado por métodos inmunohistoquímicos la presencia de la IL-10 en el área de interfase entre los tejidos maternos y fetales y se expresa en altas concentraciones en los tejidos placentarios<sup>15</sup>. Las bajas concentraciones de IL-10 en las preeclámpticas de esta investigación puede ser debida al hecho de que la preeclampsia es una manifestación de rechazo<sup>16</sup>. Además, existe evidencia de incremento de los marcadores inflamatorios, principalmente del factor de necrosis tumoral alfa, en la placenta de las preeclámpticas<sup>17</sup> y en la circulación materna<sup>18</sup>.

Los resultados de esta investigación y otras investigaciones previas demuestran que la disminución de las concentraciones de IL-10 en la circulación materna pueden contribuir de forma significativa a los parámetros de la enfermedad, particularmente a la disfunción endotelial sistémica y difusa, la cual se ha propuesto como el hallazgo fisiopatológico fundamental de la preeclampsia<sup>19,20</sup>. También existen reportes sobre las concentraciones durante el embarazo, el parto<sup>21</sup> y en recién nacidos, pequeños para su edad gestacional<sup>22</sup>. La IL-10 tiene varias funciones, incluyendo la inhibición de la actividad y la función de los macrófagos, supresión de la inmunidad medida por células in vivo e inhibición de la producción de óxido nítrico<sup>15</sup>.

Las posibles causas de las diferencias en las concentraciones de IL-10 entre las preeclámpticas y los controles entre los diferentes reportes puede deberse, en parte, a la heterogeneidad de los pacientes estudiados. El síndrome hipertensivo del embarazo se clasifica por la severidad de los hallazgos clínicos y de laboratorio. Esta severidad varía entre los diferentes órganos y sistemas<sup>23</sup>. Las bajas concen-

traciones de IL-10 en las preeclámpticas sugiere que existe un estado de respuesta proinflamatoria, aunque esta respuesta no puede ser exclusivamente explicada por la falta de signos de cambio del balance Th1/Th2<sup>24</sup>.

La disminución de las concentraciones de IL-10 en las preeclámpticas puede ser secundaria a la aparición de los efectos significativos que tiene sobre la producción de óxido nítrico y el factor estimulante de colonias 1. Lo primero generaría trastornos circulatorios y lo segundo se asocia a recién nacidos de bajo peso<sup>25</sup>. Las concentraciones de IL-10 observadas en esta investigación demostrarían un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia. La alteración crónica de la producción de óxido nítrico en experimentos con animales produce un síndrome similar a la preeclampsia<sup>26,27</sup>.

Esta investigación también confirmó lo demostrado previamente por Madazli et al<sup>28</sup> con respecto a la correlación existente entre las concentraciones de IL-10 y los valores de presión arterial diastólica, y en esta investigación también la presión arterial sistólica. Sin embargo, en esa investigación se encontraron valores de IL-10 más altos en las preeclámpticas que en los controles por lo que la correlación fue considerada positiva y significativa. Los resultados de las correlaciones demostrarían que las concentraciones de IL-10 tienen relación directa con la severidad de la preeclampsia.

Se concluye que las pacientes preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más bajas de IL-10 al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

## Bibliografía

- Guzin K, Tomruk S, Tuncay Y, Naki M, Sezginsoy S, Zemheri E, et al. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272:283-8.
- Tziotis J, Malamitsi-Puchner A, Vlachos G, Creatsas G, Michailas S. Adhesion molecules expression in the placental bed of pregnancies with pre-eclampsia. *BJOG.* 2002;109:197-201.
- Huppertz B. The fetomaternal interface: setting the stage for potential immune interactions. *Semin Immunopathol.* 2007;29:83-94.
- Xu G, Guimond M, Chakraborty C, Lala P. Control of proliferation, migration, and invasiveness of human extravillous trophoblast by decorin, a decidua product. *Biol Reprod.* 2002;67:681-9.
- Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Ekerfelt C, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy.* 2005;89:49-61.
- Mocellin S, Panelli M, Wang E, Nagorsen D, Marincola F. The dual role of IL-10. *Trends Immunol.* 2003;24:36-43.
- Roth I, Corry D, Locksley R, Abrams J, Litton M, Fisher S. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med.* 1996;184:539-48.
- Hashii K, Fujiwara H, Yoshioka S, Kataoka N, Yamada S, Hirano T, et al. Peripheral blood mononuclear cells stimulate progesterone production by luteal cells derived from pregnant and non-pregnant women: possible involvement of interleukin-4 and interleukin-10 in corpus luteum function and differentiation. *Hum Reprod.* 1998;13:2738-44.
- Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Med Caracas.* 1999;107:505-16.
- Gratacós E, Filella X, Palacio M, Cararach V, Alonso P, Fortuny A. Interleukin-4, interleukin-10, and granulocyte-macrophage

- colony stimulating factor in second-trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1998;92:849–53.
11. Wilczynski J, Tchorzewski H, Gôwacka E, Banasik M, Lewkowicz P, Szpakowski M, et al. Cytokine secretion by decidual lymphocytes in transient hypertension of pregnancy and preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2002;11:105–11.
  12. Higuma-Myojo S, Sasaki Y, Miyazaki S, Sakai M, Siozaki A, Miwa N, et al. Cytokine profile of natural killer cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2005;54:21–9.
  13. 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.
  14. Dong M, He J, Wang Z, Xie X, Wang H. Placental imbalance of Th1- and Th2-type cytokines in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:788–93.
  15. Gotsch F, Romero R, Kusanovic J, Erez O, Espinoza J, Kim C, et al. The anti-inflammatory limb of the immune response in preterm labor, intra-amniotic infection/inflammation, and spontaneous parturition at term: a role for interleukin-10. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21:529–47.
  16. Olusi S, Diejomaoh M, Omu A, Abdulaziz A, Prabha K, George S. Interleukins in preeclampsia. *Ann Saudi Med.* 2000;20:4–7.
  17. Wang Y, Walsh S. TNF alpha concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas. *J Reprod Immunol.* 1996;32:157–69.
  18. Heyl W, Handt S, Reister F, Gehlen J, Schröder W, Mittermayer C, et al. Elevated soluble adhesion molecules in women with pre-eclampsia. Do cytokines like tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta cause endothelial activation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;86:35–41.
  19. Baumwell S, Karumanchi S. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract.* 2007;106:c72–81.
  20. Wilke C, Renz H, Tekesin I, Hellmeyer L, Herz U, Schmidt S. Suppression of IL-2 and IFN-gamma production in women with spontaneous preterm labor. *J Perinat Med.* 2006;34:20–7.
  21. Dudley D, Hunter C, Mitchell M, Varner M. Amniotic fluid interleukin-10 (IL-10) concentrations during pregnancy and with labor. *J Reprod Immunol.* 1997;33:147–56.
  22. Spong C, Sherer D, Ghidini A, Jenkins C, Seydel F, Eglinton G. Second-trimester amniotic fluid or maternal serum interleukin-10 levels and small for gestational age neonates. *Obstet Gynecol.* 1996;88:24–8.
  23. Borekci B, Aksoy H, Al RA, Demircan B, Kadanali S. Maternal serum interleukin-10, interleukin-2 and interleukin-6 in pre-eclampsia and eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2007;58:56–64.
  24. Jonsson Y, Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Nieminen K, Ekerfelt C. Indications of an altered immune balance in preeclampsia: a decrease in in vitro secretion of IL-5 and IL-10 from blood mononuclear cells and in blood basophil counts compared with normal pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2005;66:69–84.
  25. Heyborne K, McGregor J, Henry G, Witkin S, Abrams J. Interleukin-10 in amniotic fluid at midtrimester: immune activation and suppression in relation to fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:55–9.
  26. Romero T, Ruiz A, Molina R, Heredia W, Atencio R. Interleucina-10 sérica en preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60:165–7.
  27. Molnár M, Sütö T, Tóth 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;170:1458–66.
  28. 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.