

ORIGINAL

Concentraciones de interleucina 4 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas

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

Servicio de Obstetricia y Ginecología-Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 23 de septiembre de 2009; aceptado el 5 de octubre de 2009
Disponible en Internet el 9 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Interleucina 4;
Preeclampsia;
Citokinas

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones de interleucina 4 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 consistió en 50 embarazadas sanas (grupo B). Las muestras de sangre para la determinación de interleucina 4 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 en relación con 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 ($p<0,05$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de interleucina 4 entre las pacientes en el grupo A ($10,0\pm 2,4$ pg/ml) y las pacientes del grupo B ($13,2\pm 1,5$ pg/ml; $p<0,05$) y se observó una correlación moderada, negativa y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r=-0,574$; $p<0,05$) y diastólica ($r=-0,541$; $p<0,05$).

Conclusiones: Las preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más bajas de interleucina 4 al compararlas con embarazadas normotensas sanas.

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

KEYWORDS

Interleukin-4;
Preeclampsia;
Cytokines

Interleukin-4 concentrations in preeclamptic and healthy normotensive pregnant women

Abstract

Objective: To compare concentrations of interleukin-4 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 those in the study group were selected as controls (group B). Blood samples for interleukin-4 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-4 concentrations in patients in group A (10.0 ± 2.4 pg/ml) and those in group B (13.2 ± 1.5 pg/ml; $p<0.05$) and a moderate, negative and significant correlation was found with systolic ($r=-0.574$; $p<0.05$) and diastolic blood pressure ($r=-0.541$; $p<0.05$).

Conclusion: Interleukin-4 concentrations were significantly lower in preeclamptic patients than in healthy normotensive pregnant women.

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

Introducción

La preeclampsia es un desorden relativamente común que afecta a alrededor del 5% de los embarazos, causa morbilidad materna y fetal sustancial¹⁻³. Representa más del 40% de los partos pretérminos iatrogénicos y se caracteriza por el desarrollo de un síndrome materno que incluye hipertensión, anomalías de coagulación, edema, proteinuria y anomalías vasculares. Estos síntomas se desarrollan después de la semana 20 de gestación. Los principales órganos blancos afectados en la preeclampsia son cerebro, riñones, hígado, pulmones, placenta y corazón⁴. Esta comparte muchos de los factores de riesgo con obesidad, diabetes, dislipidemia y tiene mecanismos fisiopatológicos similares, como disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación⁵.

La preeclampsia aparece en dos fases: fase preclínica, caracterizada por invasión insuficiente de las arterias espirales maternas por el citotrofoblasto, llevando a hipoxia placentaria y, posteriormente, aumento de la producción de factores placentarios en respuesta a la hipoxia, secretadas por el trofoblasto. Este defecto local lleva a la segunda fase, donde se observan respuestas clínicas sistémicas en la madre que llevan a la aparición de hipertensión, proteinuria, alteraciones de la coagulación y otras alteraciones orgánicas secundarias a la disfunción endotelial⁶.

En el embarazo normal, existe un predominio de las citocinas Th2 sobre las Th1, a fin de crear cierto grado de inmunosupresión celular que permita el desarrollo fetoplacentario^{7,8} de las citocinas detectadas en la placenta. La interleucina 4 es la más importante, junto con la interleucina 5, la interleucina 10 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Es beneficiosa para el crecimiento placentario. Todo esto apoya la importancia de los productos Th2 en los mecanismos de protección de la viabilidad del embarazo, contra la acción de los productos proinflamatorios Th1⁹⁻¹¹.

La interleucina 4 es conocida como 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 complejo mayor de histocompatibilidad clase II¹²⁻¹⁴, se inhibe mutuamente con la interleucina 10

y bloquea los efectos activadores del interferón γ sobre los macrófagos y la producción de interleucina 1, óxido nítrico y prostaglandinas^{15,16}. En ratas gestantes, la administración de anticuerpos contra la interleucina 4 restablece la secreción de interleucina 2 e interferón γ , dañinos en el embarazo¹⁷. Omu et al⁹ plantean que la interleucina 4 puede ser necesaria para la primera y segunda fase de la enfermedad. Esto hace pensar, automáticamente, en preeclampsia, condición en la que la segunda se lleva a cabo en forma insuficiente¹⁸. Hasta la fecha, existen resultados contradictorios sobre las concentraciones de interleucina 4 en preeclámpticas.

El objetivo fue comparar las concentraciones de interleucina 4 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, consistió en 50 embarazadas sanas (grupo B). Todas las pacientes eran primigestas.

La preeclampsia se definió como la presión arterial sistólica de 140 mmHg o más, o presión arterial diastólica de 90 mmHg 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, embarazo múltiple y tratamiento con medicamentos que puedan alterar el metabolismo de la interleucina 4.

Las muestras de sangre 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 y almacenadas a -80°C . Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de la interleucina 4 en cada muestra. Todas

Tabla 1 Características generales

	Grupo A	Grupo B	P
	Preeclámpticas (n=50)	Controles (n=50)	
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 ²	27,6±1,7	27,5±1,7	ns
Presión arterial sistólica, mmHg	148,6±11,8	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 4

	Grupo A	Grupo B	P
	Preeclámpticas (n=50)	Controles (n=50)	
Interleucina 4, pg/ml	10,0±2,4	13,2±1,5	<0,05

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 10%.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio ± 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 interleucina 4 y la presión arterial sistólica 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 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 interleucina 4. Las concentraciones fueron significativamente más bajas en el grupo de estudio (10,0 ± 2,4 pg/ml) comparado con el grupo de control (13,2 ± 1,5 pg/ml; p<0,05 [fig. 1](#)).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de interleucina 4 y los valores de presión arterial ([tabla 3](#)), se observó una correlación moderada, negativa y significativa con los valores de presión arterial sistólica (r=-0,574; p<0,05; [fig. 2](#)) y con los valores de presión arterial diastólica (r=-0,541; p<0,05; [fig. 3](#)).

Tabla 3 Correlaciones entre las concentraciones de interleucina 4 y presión arterial

	Correlación (r)	p
Presión arterial sistólica	-0,574	<0,05
Presión arterial diastólica	-0,541	<0,05

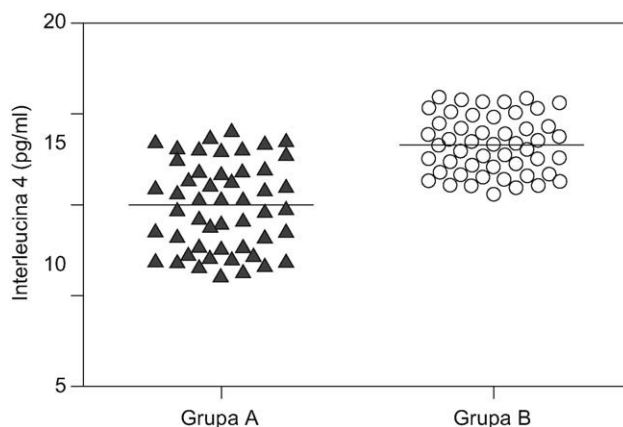


Figura 1 Concentraciones de interleucina 4.

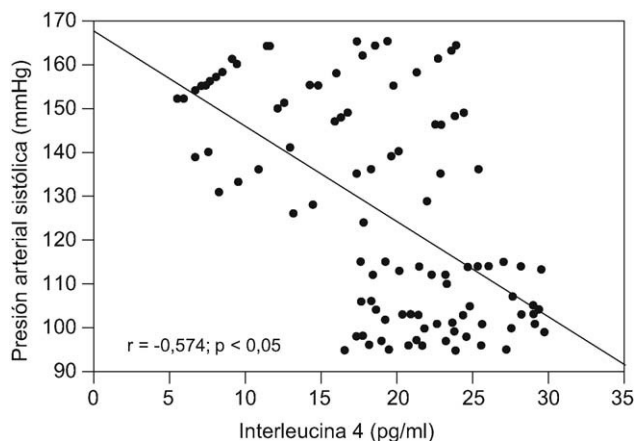


Figura 2 Correlación entre concentraciones de interleucina 4 y presión arterial sistólica.

Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más bajas de

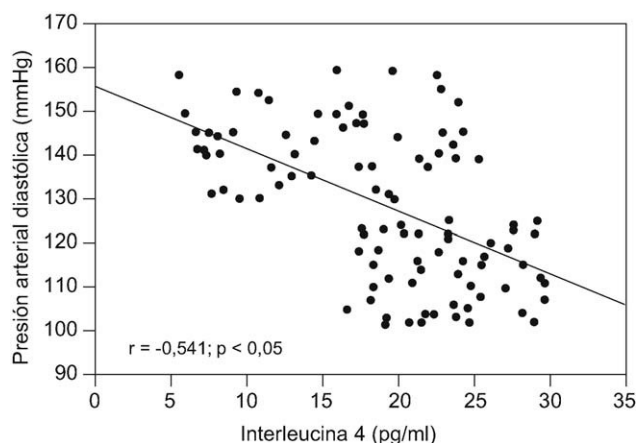


Figura 3 Correlación entre concentraciones de interleucina 4 y presión arterial diastólica.

interleucina 4, en comparación con embarazadas normotensas sanas.

Las células Th2 y las citocinas tipo 2, como la interleucina 4, interleucina 5, interleucina 6 e interleucina 13, juegan un papel central en la inmunidad humoral, la cual se encarga de la producción de anticuerpos y de la supresión de la inmunidad mediada por células. En la preeclampsia, aumentan las células Th1, disminuyen las células Th2 y ambos grupos celulares están activados. En estudios *in vitro*, cuando se acumulan ambos grupos celulares, la elevación de las citocinas tipo Th1 se elevan más que las Th2, debido a las diferencias en el número de células activas¹⁹. El más potente inhibidor de la síntesis de interleucina 12 (una citocina inmunoreguladora que induce los patrones de inmunidad Th1) por los macrófagos/monocitos parece ser las citocinas Th2, en especial, la interleucina 4. La inhibición de la activación de los monocitos por las citocinas en el embarazo normal produce disminución de la expresión de CD14 en los monocitos y disminución de la interleucina 12 secretada por los polimorfonucleares²⁰. La interleucina 4 tiene acciones sobre la fisiología del embarazo aparentemente paradójicas, como la inhibición de la síntesis de óxido nítrico, las cuales, contrapuestas a las positivas, no logran desviar su balance de agente protector de la evolución de la gestación¹⁶.

Al igual que lo observado en esta investigación, Saito et al²¹, encontraron bajas concentraciones de interleucina 4 en las pacientes preeclámplicas comparado con embarazadas normales. Rein et al²² reportaron desviación hacia el predominio de la inmunidad tipo Th1 usando citometría de flujo para la detección de citocinas intracelulares. Saito et al²³ también encontraron elevación significativa de las células Th1 positivas sobre las células Th2 (productoras de interleucina 4) en las preeclámplicas. La presencia de altas concentraciones de citocinas Th1 ha sido reportada en otras investigaciones, que describen la expresión intracelular de citocinas Th1 y Th2 en las células *natural killer* y T periféricas²⁴.

Los resultados de esta investigación son contrarios a los reportados por Omu et al²⁵, que reportaron que las preeclámplicas tenían concentraciones séricas de interleucina 4 mayores que las de embarazadas no complicadas. Propusieron que, aunque la interleucina 4 modifica la expresión de los antígenos clase II del complejo mayor

de histocompatibilidad, por lo que se hace importante en el reconocimiento y la supresión inmune, en cantidades excesivas pudiera contribuir a la fisiopatología de la preeclampsia¹⁴. Otra investigación ha reportado concentraciones séricas de interleucina 4 similares a los controles, mientras que las concentraciones de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos son menores en las preeclámplicas¹⁰. Otros investigadores afirman que la interleucina 4 asciende progresivamente en las muestras de 12, 24 y 36 semanas, con un ascenso casi paralelo y en concentraciones mayores en las preeclámplicas. En esta investigación, las diferencias entre preeclámplicas y controles fueron significativas y se mantuvo antes del inicio del trabajo de parto, durante este y una hora después⁹.

La interleucina 4 inhibe algunos de los efectos nocivos de la caectina, pero, en cuanto a la producción de óxido nítrico, el factor de necrosis tumoral α actúa como estimulante de la síntesis independiente, mientras que la interleucina 4 es inhibidora, por lo que tiende a afectar los mecanismos de disfunción endotelial y, por tanto, la aparición de la preeclampsia¹⁶. Las bajas concentraciones de interleucina 4 encontrados en la preeclampsia, pueden representar una respuesta a las concentraciones de factor de necrosis tumoral α ⁹. Existe un mecanismo de interregulación entre el factor de necrosis tumoral α y las interleucina 4 e interleucina 10. Estos tienen efectos contrastantes en la evolución del embarazo. La interacción es dinámica y, particularmente, difícil de explicar en la preeclampsia por la multiplicidad de factores metabólicos y endocrinos. Se ha propuesto un doble papel para la interleucina 4. En normotensas, se observa concentraciones elevadas de la citocina en la primera mitad; mientras que en la segunda mitad y el puerperio, la elevación se asocia a la aparición y desarrollo de preeclampsia⁹.

Se concluye que las pacientes preeclámplicas presentaron concentraciones significativamente más bajas de interleucina 4 al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Redman C, Sargent I. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308:1592-4.
2. Maynard S, Min J, Merchan J, Lim K, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111:649-58.
3. Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med*. 2008;36:38-58.
4. Yang X, Wang F, Chang H, Zhang S, Yang L, Wang X, et al. Autoantibody against AT1 receptor from preeclamptic patients induces vasoconstriction through angiotensin receptor activation. *J Hypertens*. 2008;26:1629-35.
5. Alexander BT. Prenatal influences and endothelial dysfunction: a link between reduced placental perfusion and preeclampsia. *Hypertension*. 2007;49:775-6.
6. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature*. 2005;438:937-45.

7. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol.* 2002;21:471-95.
8. Boulanger H, Flamant M. New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. *Nephrol Ther.* 2007;3:437-48.
9. Omu A, Al-Qattan F, Diejomaoh M, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:675-80.
10. Gratacós E, Filella X, Palacio M, Cararach 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;92:849-53.
11. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol.* 2007;29:95-113.
12. Riteau B, Menier C, Khalil-Daher I, Martinozzi S, Pla M, Dausset J, et al. HLA-G1 co-expression boosts the HLA class I-mediated NK lysis inhibition. *Int Immunol.* 2001;13:193-201.
13. Smith K. The quantal theory of immunity. *Cell Res.* 2006;16:11-9.
14. Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Med Caracas.* 1999;107:505-16.
15. Tay S, Plain K, Bishop G. Role of IL-4 and Th2 responses in allograft rejection and tolerance. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14:16-22.
16. Molina R, Romero T, Ruiz A, Heredia W, Atencio R, Taborda J. Interleucina 4 en el suero de embarazadas normales y preeclámpticas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2000;60:77-80.
17. Kurtz J, Shaffer J, Lie A, Anosova N, Benichou G, Sykes M. Mechanisms of early peripheral CD4 T-cell tolerance induction by anti-CD154 monoclonal antibody and allogeneic bone marrow transplantation: evidence for anergy and deletion but not regulatory cells. *Blood.* 2004;103:4336-43.
18. Lambropoulou M, Tamiolakis D, Venizelos J, Liberis V, Galazios G, Tsikouras P, et al. Imbalance of mononuclear cell infiltrates in the placental tissue from foetuses after spontaneous abortion versus therapeutic termination from 8th to 12th weeks of gestational age. *Clin Exp Med.* 2006;6:171-6.
19. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;28:192-209.
20. Liu J, Cao S, Herman LM, Ma X. Differential regulation of interleukin (IL)-12 p35 and p40 gene expression and interferon (IFN)-gamma-primed IL-12 production by IFN regulatory factor 1. *J Exp Med.* 2003;198:1265-76.
21. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:550-5.
22. Rein D, Schondorf T, Gohring U, Kurbacher C, Pinto I, Breidenbach M, et al. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T(HELPER) cells in patients with preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2002;54:133-42.
23. 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.
24. Wilczyski J, Tchorzewski H, Banasik M, Gowacka E, Wiczyrek A, Lewkowicz P, et al. Lymphocyte subset distribution and cytokine secretion in third trimester decidua in normal pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109:8-15.
25. Omu A, Makhseed M, Al-Qattan F. The comparative value of interleukin-4 in sera of women with preeclampsia and cord sera. *Nutrition.* 1995;11:688-91.