

clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Concentraciones de interleucina 13 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas

E. Reyna-Villasmil*, J. Mejía-Montilla, N. Reyna-Villasmil, D. Torres-Cepeda, J. Santos-Bolíva y J. Perozo-Romero

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

Recibido el 3 de diciembre de 2009; aceptado el 27 de enero de 2010

Disponible en Internet el 28 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Interleucina-13;
Preeclampsia;
Citokinas

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones de interleucina -3 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 13 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 ($p<0,05$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativa en las concentraciones de interleucina 13 entre las pacientes en el grupo A ($40,1\pm 1,1$ pg/ml) y las pacientes del grupo B ($48,1\pm 1,5$ pg/ml; $p<0,05$) y se observó una correlación fuerte, negativa y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r=-0,866$; $p<0,05$) y diastólica ($r=-0,839$; $p<0,05$).

Conclusiones: Las preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente mas bajas de interleucina-13 al compararlas con embarazadas normotensas sanas.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Interleukin-13;
Preeclampsia;
Cytokines

Interleukin-13 concentrations in preeclamptic and healthy normotensive pregnant patients

Abstract:

Objective: To compare interleukin-13 concentrations in patients with preeclampsia and healthy normotensive pregnant women.

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-13 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-13 concentrations in the group A (40.1 ± 1.1 pg/ml) and patients in group B (48.1 ± 1.5 pg/ml; $p<0.05$), but a strong, positive and significant correlation was found with mean systolic ($r=0.866$; $p<0.05$) and diastolic ($r=0.839$; $p<0.05$) blood pressure.

Conclusions: Interleukin-13 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 síndrome relativamente común que es imprevisible en su aparición y progresión. El único tratamiento conocido es la interrupción del embarazo y es una causa importante de morbilidad materna y fetal¹. Se estima que afecta del 3–8% en mujeres nulíparas². A pesar de las mejoras en el cuidado prenatal y los esfuerzos para identificar los mecanismos y las moléculas que inducen la preeclampsia, no se ha identificado ningún factor etiológico. En la actualidad se piensa que una combinación de factores inmunológicos ambientales y genéticos llevan a la invasión insuficiente del trofoblasto y a la alteración de la remodelación de las arterias espirales^{3,4}.

Una reacción inmune materna anormal a los antígenos fetales ha sido implicada como uno de los factores patogénicos de las anomalías del embarazo. Las citokinas son péptidos considerados como señales mediadoras del sistema inmune. En particular, son los posibles mediadores de la preeclampsia^{5–7}.

La interleucina (IL)-13 es una citokina secretada por varios tipos celulares, pero específicamente por células T del tipo II (Th2), que es un mediador importante en la inflamación y enfermedades alérgicas⁸. Además de los efectos sobre las células inmunes, que son similares a la IL-4, la IL-13, está involucrada como mediadora central de los cambios fisiológicos inducidos por la inflamación alérgica de diferentes tejidos. Produce sus efectos a través de un receptor con múltiples subunidades que incluye una cadena alfa del receptor de IL-4, el cual también es componente del receptor de IL-4 y al menos de uno de las dos cadenas conocidas específicas de unión a la IL-13⁹. La mayoría de los efectos biológicos de la IL-13, al igual que los de IL-4, están ligados a un factor transcriptor único, el transductor de señal y activador de transcripción δ ^{8,10}.

Las funciones de la IL-13 se superponen considerablemente a los de la IL-4 con relación a los cambios inducidos

en las células hematopoyéticas, pero sus efectos probablemente sean menos importantes⁹. Además, aunque la IL-13 puede inducir la secreción de inmunoglobulina E de células B humanas activadas, la delección en ratones no afecta en forma marcada tanto el desarrollo de las células Th2 como la respuesta de la inmunoglobulina E específica para el antígeno inducida. En comparación, la disminución de la IL-4 evita esta respuesta. Además, la IL-13 actúa principalmente como un puente molecular que une las células inflamatorias y las células no inmunes que se ponen en contacto con ellas, alterando las funciones fisiológicas^{8,11}. Hasta la fecha, existe escasa información sobre las concentraciones de IL-13 en preeclámpticas.

El objetivo fue comparar las concentraciones de interleucina 13 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

Método

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 las concentraciones de la IL-13.

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 ²	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 13

	Grupo A Preeclámpticas (n=50)	Grupo B Controles (n=50)	p
Interleucina 13, pg/ml	40,1±1,1	48,1±1,5	< 0,05

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico, fueron centrifugadas por 10 min a 1.200 rpm y el plasma fue separado y almacenado a -70°C hasta el momento de la medición. Las concentraciones del IL-13 se midieron utilizando una prueba comercial inmunoensayo. La sensibilidad de la prueba fue de 1,5 pg/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 5 y 10%, respectivamente.

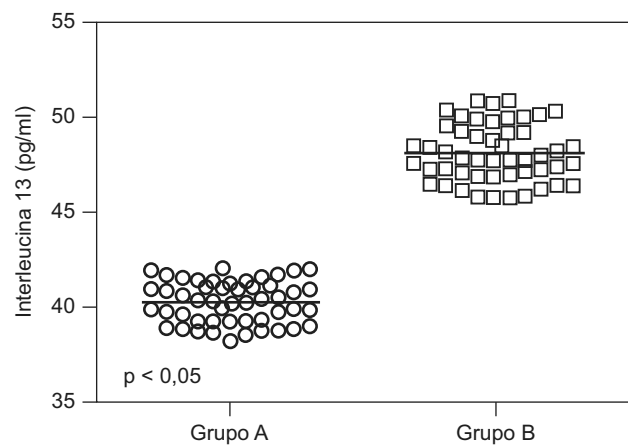
Los datos se presentan como valores promedios±DE. El análisis estadístico entre los grupos se realizó con la prueba t de Student para muestras no relacionadas para comparar las características demográficas, el promedio de presión arterial y las concentraciones de IL-13 entre los grupos. Los coeficientes de correlación entre la IL-13 y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró $p<0,05$ como estadísticamente significativo.

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-13. Se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre las pacientes en el grupo de estudio ($40,1\pm1,1$ pg/ml) y las pacientes del grupo control ($48,1\pm1,5$ pg/ml; $p<0,05$) ([fig. 1](#)).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-13 y los valores de presión arterial ([tabla 3](#)), se observó una correlación fuerte, negativa y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r=-0,866$; [fig. 2](#), $p<0,05$) y con los valores de presión arterial diastólica ($r=-0,839$, [fig. 3](#); $p<0,05$).

**Figura 1** Concentraciones de interleucina-13.**Tabla 3** Correlaciones entre las concentraciones de interleucina 13 y presión arterial

	Correlación (r)	p
Presión arterial sistólica	-0,866	<0,05
Presión arterial diastólica	-0,839	<0,05

Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más bajas de IL-13 en comparación con embarazadas normotensas sanas.

El feto es parcialmente alogénico a la madre, pero comúnmente no es rechazada por el sistema inmune. En las últimas décadas ha aparecido el concepto de que el embarazo es preservado por la acción de las citocinas tipo II y no por las citocinas tipo I, o que el embarazo exitoso es un fenómeno de las células Th2^{12,13}. En particular, en la fase final del primer trimestre durante la formación de la placenta¹⁴. Existe información en animales de investigación que las citocinas beneficiosas (las citocinas Th2) pueden potenciar el crecimiento y la supervivencia fetal, mientras que las cito-

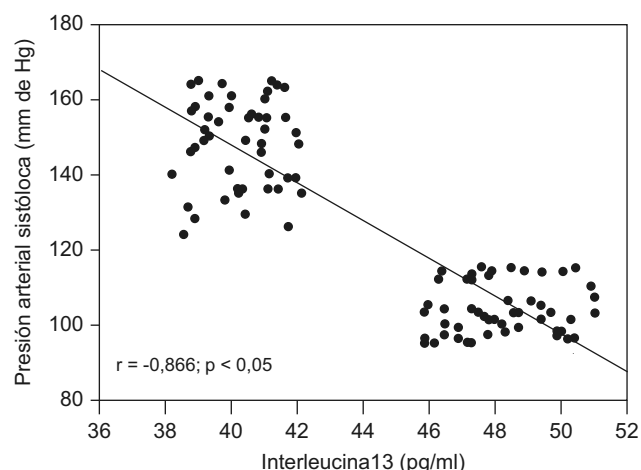


Figura 2 Correlación entre concentraciones de interleucina-13 y presión arterial sistólica.

quinas dañinas (las citokinas Th1) pueden comprometer la unida feto placentaria^{7,12,13}. También se han demostrado estos efectos en los seres humanos. Diferentes estudios han demostrado el papel de la Th1 en las alteraciones reproductivas y la Th2 en embarazos exitosos¹⁵⁻¹⁷.

Las células Th2 y las citokinas tipo II, como la IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, juegan un papel central en la inmunidad humoral la cual esta encargada de la producción de anticuerpos y en 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, demuestran que cuando se acumulan ambos grupos celulares la elevación de las citokinas tipo Th1 se elevan mas que las Th2 debido a las diferencias en el número de células activas¹⁸. El más potente inhibidor de la síntesis de IL-12 (una citokina inmunoreguladora que induce los patrones de inmunidad Th1) por los macrófagos/monocitos parecen ser las citokinas Th2, en especial la IL-4 e IL-13. La inhibición de la activación de los monocitos por las citokinas en el embarazo normal produce disminución de la expresión de CD14 en los monocitos y disminución

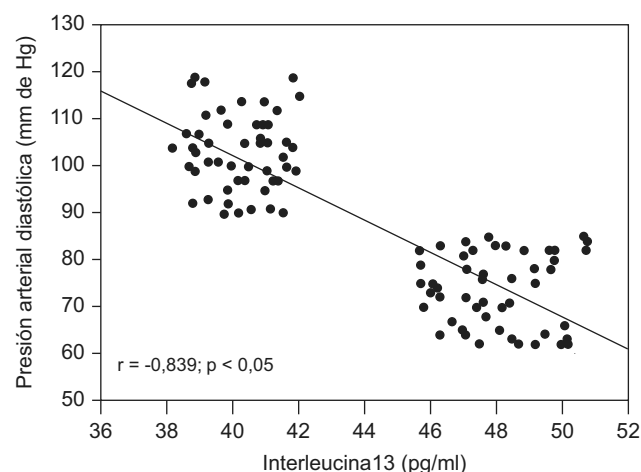


Figura 3 Correlación entre concentraciones de interleucina-13 y presión arterial diastólica.

de la IL-12 secretada por los polimorfonucleares¹⁹. La IL-13, al igual que la IL-4, tiene acciones sobre la fisiología del embarazo aparentemente paradójicas, como la inhibición de la síntesis de óxido nítrico, las que, contrapuestas a las positivas, no logran desviar su balance de agente protector de la evolución de la gestación²⁰.

La presencia de IL-13 en la interfase fetomaterna en la placenta de roedores, sugiere o confirma un papel importante de esta citokina durante la gestación, pero no parece ser completamente compatible con el paradigma del embarazo visto como un concepto puro Th1 /Th2. Por lo tanto, se piensa que la IL-13 es necesaria durante el primer trimestre del embarazo para apoyarla invasión trofoblástica a la decidua²¹. Aunque esta principalmente asociada con la inducción de enfermedad de las vías aéreas, también tiene propiedades antiinflamatorias. Las metaloproteinasas, las cuales son enzimas que degradan proteínas, son necesarias para inducir proliferación de las células inflamatorias. Entre otros factores, la IL-13 induce estas metaloproteinasas como parte del mecanismo que protege contra la inflamación excesiva⁸.

La IL-13 induce cambios fisiológicos en los órganos parasitados que son necesarios para expulsar el organismo invasor o sus productos. Por ejemplo, los helmintos del intestino requieren de la secreción por las células Th2. Induce varios cambios en el intestino que producen un ambiente hostil al parásito, incluyendo aumento de la contractilidad e incremento de la secreción de glicoproteínas por las células epiteliales intestinales, que al final llevan al desprendimiento del parásito de la pared intestinal y su remoción¹⁰. Un nuevo concepto es que la IL-13 puede antagonizar las respuestas de las células Th1 que son necesarias para resolver las alteraciones intracelulares. En esta respuesta inmune descontrolada, marcado por el incremento en la selección de grandes números de células Th2, la IL-13 inhibe la capacidad de las células inmunes del huésped para destruir los patógenos intracelulares^{10,11}.

La IL-4 y la IL-13 contribuyen a los cambios fisiológicos en estados inflamatorios¹⁰. La IL-13 induce secreción de quimiocinas que son necesarias para la selección de células inflamatorias efectoras. Mientras que ningún estudio ha asociado directamente a la IL-13 en el control de enfermedades humanas, muchos polimorfismos del gen han demostrado suministrar un aumento en el riesgo de enfermedades inflamatorias o alérgicas²².

Se concluye que las pacientes preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente mas bajas de interleucina-13 compararlo con embarazadas normotensas sanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sankaralingam S, Arenas I, Lalu M, Davidge S. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Expert Rev Mol Med*. 2006;8:1-20.
2. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2008;78:93-100.

3. Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med*. 2008;36:38–58.
4. Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest J. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem*. 2003;36:323–31.
5. Aagaard-Tillery K, Silver R, Dalton J. Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11:279–95.
6. Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Med Caracas*. 1999;107:505–16.
7. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol*. 2002;21:471–95.
8. Wynn T. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:425–56.
9. Tomkinson A, Duez C, Cieslewicz G, Pratt J, Joetham A, Shanafelt M, et al. A murine IL-4 receptor antagonist that inhibits IL-4- and IL-13-induced responses prevents antigen-induced airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness. *J Immunol*. 2001;166:5792–800.
10. Izuhara K, Arima K, Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002;1:263–9.
11. Skinnider B, Kapp U, Mak T. The role of interleukin 13 in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1203–10.
12. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol*. 2007;29:95–113.
13. 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- γ . *J Immunol*. 1995;154:4261–8.
14. Dealtry G, O'Farrell M, Fernandez N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123:107–19.
15. Wilson R, Jenkins C, Miller H, McInnes I, Moore J, McLean M, et al. Abnormal cytokine levels in non-pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115:51–4.
16. Kalu E, Bhaskaran S, Thum M, Vishwanatha R, Croucher C, Sherriff E, et al. Serial estimation of Th1:Th2 cytokines profile in women undergoing in-vitro fertilization-embryo transfer. *Am J Reprod Immunol*. 2008;59:206–11.
17. Zencius A, Kortebani G, Mazzolli A, Margni R, Malan Borel I. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor serum levels in recurrent spontaneous abortion women immunized with paternal white cells. *Am J Reprod Immunol*. 2000;44:22–9.
18. 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.
19. Liu J, Cao S, Herman L, Ma X. Differential regulation of interleukin (IL)-12 p35 and p40 gene expression and interferon (IFN)- γ -primed IL-12 production by IFN regulatory factor 1. *J Exp Med*. 2003;198:1265–76.
20. 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.
21. Zourbas S, Dubanchet S, Martal J, Chaouat G. Localization of pro-inflammatory (IL-12, IL-15) and anti-inflammatory (IL-11, IL-13) cytokines at the foetomaternal interface during murine pregnancy. *Clin Exp Immunol*. 2001;126:519–28.
22. Dessein A, Kouriba B, Eboumbou C, Dessein H, Argiro L, Marquet S, et al. Interleukin-13 in the skin and interferon- γ in the liver are key players in immune protection in human schistosomiasis. *Immunol Rev*. 2004;201:180–90.