

CONCENTRACIONES DE INTERLEUCINA-10 EN PREECLÁMPTICAS A TÉRMINO Y PRETÉRMINO.

Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Helen De Nobrega-Correa, Joel Santos-Bolívar, Ismael Suarez-Torres.

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

Correspondencia a: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 584162605233. e-mail: sippenbauch@gmail.com

RESUMEN.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de interleucina-10 en preeclámpticas a término y pre-término. Se seleccionó un total de 50 pacientes: 20 preeclámpticas pre-término (grupo A) y 30 preeclámpticas a término (grupo B). Las muestras de sangre para la determinación de interleucina-10 se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico de preeclampsia. No se encontraron diferencias significativas en relación con la edad materna, índice de masa corporal y valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica al momento de la toma de la muestra ($p = ns$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la edad gestacional ($p < 0,05$). Las concentraciones de interleucina-10 fueron similares en el grupo de preeclámpticas pre-término (92.7 ± 20.2 pg/ml) comparado con el grupo de preeclámpticas a término (89.1 ± 26.2 pg/ml; $p = ns$). Se encontró una correlación significativa entre las concentraciones de interleucina-10 con los valores de presión arterial sistólica ($r = -0.318$; $p < 0.05$). Se concluye que las preeclámpticas con embarazos pretérmino presentaron concentraciones similares de interleucina-10 al compararlo con preeclámpticas a término.

Palabras clave: Interleucina 10. Preeclampsia. Citokinas.

Abstract

Interleukin-10 concentrations in term and pre-term preeclamptic patients.

The objective of this research was to compare concentrations of interleukin-10 in term and pre-term preeclamptic patients. Fifty patients: 20 pre-term preeclamptic patients (group A) and 30 term preeclamptic patients (group B) were selected. Blood samples for interleukin-10 was collected in all patients before labor and immediately after diagnosis of preeclampsia. There were not significant differences related to a maternal age, body mass index and mean values of systolic and diastolic blood pressure at the moment of collecting samples ($p = ns$). There were significant differences between groups in gestational age ($p < 0.05$). Interleukin-10 concentrations were similar in study group A (92.7 ± 20.2 pg/ml) compared with group B (89.1 ± 26.2 pg/ml; $p = ns$). It was found a significant correlation between interleukin-10 and mean values of systolic blood pressure ($r = -0.318$; $p < 0.05$). It is concluded that pre-term preeclamptic patients showed similar concentrations of interleukin-10 compared with term preeclamptic patients.

Keywords: Interleukin 10. Preeclampsia. Cytokines.

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 (Tziotis et al. 2002, Guzin et al. 2005). 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 (Xu et al. 2002, Huppertz 2007). El otro aspecto de la investigación en la preeclampsia se enfoca en la mala adaptación de las respuestas del sistema inmune. Esta respuesta materna inflamatoria

excesiva, quizá dirigida en contra de 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 citosinas pro-inflamatorias y fragmentos placentarios a la circulación materna (Xu et al. 2002). Durante el embarazo normal, el trofoblasto interactúa con la decidua con las células *natural killer* uterinas, modificando su repertorio de citosinas, regulando las moléculas de adhesión y las metaloproteinasas de la matriz (Matthiesen et al. 2003).

La interleucina (IL)-10 actúa por inhibición de citosinas 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 1alfa), el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa. Se le ha

considerado una citosina Th2, aunque se afirma que pueda tener origen Th0, Th1 o Th2 (Mocellin et al. 2003). Roth et al. (1996) 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 citosina importante en el embarazo, ya que puede estar involucrada en la maduración y mantenimiento del cuerpo lúteo y la producción de progesterona (Hashii et al, 1998).

A simple vista los efectos de esta citosina son aparentemente contradictorios. Por un lado, la protección ya señalada, pero por el otro, puede afectar el 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 (Molina et al. 1999). Los estudios realizados hasta la fecha que han investigado los cambios de esta citosina en plasma, células mononucleares en sangre periférica y placenta en preeclámpticas han producido evidencia contradictoria y se desconoce si esta tiene algún papel en la aparición temprana del síndrome.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de interleucina-10 en preeclámpticas a término y pre-término.

METODOLOGÍA.

Estudio prospectivo que analizó la concentración de IL-10, en un total de 50 preeclámpticas con diferentes edades gestacionales; 20 preeclámpticas de pretérmino (grupo A) y 30 preeclámpticas de término (grupo B). Todas las pacientes eran primigestas. Se definió preeclampsia a la presencia de presión arterial mayor o igual a 140/90 mm Hg, en dos tomas separadas por 6 o más horas y proteinuria de 24 horas \geq 300 mg, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo, en gestaciones \geq 20 semanas. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la institución y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente (antes de las 20 semanas), hábito tabáquico, 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 (10 ml), obtenidas de la vena antecubital, se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente, a los 30 minutos de tomada la muestra, fueron centrifugadas a 4500 g por 10 minutos y

almacenadas a -80° 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 dos mediciones fue el resultado final. La sensibilidad del método fue de 1 pg/ml. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue menor del 7%.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para muestras no relacionadas para el análisis de los grupos y la comparación de las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre la IL-10 y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Las características generales de los dos grupos de pacientes se muestran en la tabla I. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en relación con edad materna, índice de masa corporal y valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica al momento de la toma de la muestra.

Tabla 1. Características generales.

	GRUPO A Preeclámpticas Pre-término (n = 20)	GRUPO B Preeclámpticas de término (n = 30)	p
Edad materna, Años	21.7 \pm 2.4	22.8 \pm 2.6	ns
Edad gestacional, semanas	35.0 \pm 0.7	38.3 \pm 1.1	< 0.05
Índice de masa corporal, kg/m ²	27.4 \pm 1.5	27.9 \pm 1.8	ns
Presión arterial sistólica, mm de Hg	149.4 \pm 11.3	148.1 \pm 12.3	ns
Presión arterial diastólica, mm de Hg	103.8 \pm 8.6	102.7 \pm 7.9	ns

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las preeclámpticas de pretérmino (grupo A: 92.7 \pm 20.2 pg/ml) y las preeclámpticas de término (grupo B: 89.1 \pm 26.2 pg/ml (Figura 1). Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-10 y los valores de presión arterial, se encontró una correlación significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r = -0.318$; $p < 0.05$; figura 2), pero no con los valores de presión arterial diastólica ($r = 0.015$; $p = ns$).

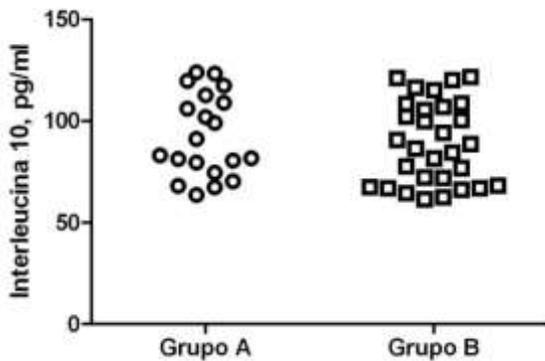


Fig. 1. Concentraciones de interleucina-10 en preeclámpticas pre-término (grupo a) y preeclámpticas a término (Grupo B).

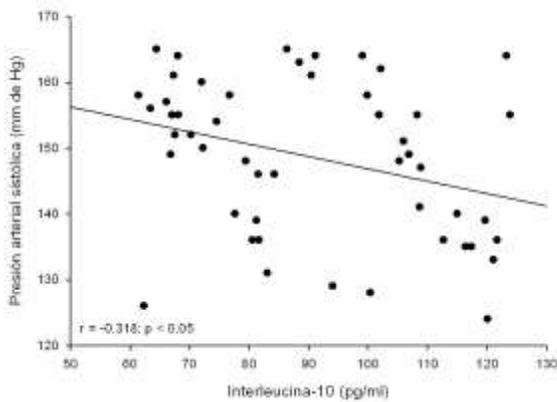


Fig. 2. Correlación entre concentraciones de interleucina 10 y presión arterial sistólica.

DISCUSIÓN.

En el presente estudio, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de IL-10 en las preeclámpticas a término comparado con las preeclámpticas pretérmino. También se demostró una correlación significativa con los valores de presión arterial sistólica.

Los valores anormales de IL-10 en la preeclampsia son secundarios al aumento de la producción, altas concentraciones y efectos negativos de citosinas proinflamatorias, las hacen más bien posibles generadores de disfunción en la preeclampsia (Gratacós et al. 1998). Contra esos efectos, la IL-10 tiene la capacidad de autorregularse, inhibiendo su propio RNAm (Gratacós et al. 1998, Mocellin et al. 2003). 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 (Wilczynski, 2002).

Las citocinas inmunoreguladoras, como la IL-10, regulan la inmunoestimulación y la inflamación. La producción de esta interleucina por las células *natural Killer* CD56+ y linfocitos CD56- esta aumentada durante el embarazo (Higuma-Myojo et al. 2005). El

trofoblasto produce una citosina pro-inflamatoria (factor de necrosis tumoral alfa) y una citocina inmunoreguladora (IL-10). Hennessy et al. (2003) reportaron una disminución de la IL-10 en el trofoblasto vellosito de las preeclámpticas y también se ha reportado incrementos en la relación IL-2 / IL-10 y FNT-alfa / IL-10 en tejidos placentarios de pacientes con el síndrome (Dong et al. 2005). No solo las células inmunocompetentes, sino también el trofoblasto, regulan la inmunoestimulación con la producción de IL-10. La inmunoestimulación 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 (Gotsch et al. 2008). Las bajas concentraciones de IL-10 en las preeclámpticas pueden ser debidas al hecho que la preeclampsia es una manifestación de rechazo (Olusi et al. 2000). También existe evidencia de incremento de los marcadores inflamatorios, principalmente del factor de necrosis tumoral alfa en la placenta de las preeclámpticas (Wang et al. 1996) y en la circulación materna (Heyl et al. 1999).

Los resultados de esta investigación y otras investigaciones previas demuestran que las concentraciones de IL-10 en la circulación materna, tanto en preeclámpticas pre-término como a término, pueden contribuir en forma significativa en los parámetros de la enfermedad, particularmente en la disfunción endotelial "sistémica y difusa", la cual se ha propuesto como el hallazgo fisiopatológico fundamental de la preeclampsia (Wilke et al. 2006, Baumwell et al. 2007). También existen reportes sobre las concentraciones durante el embarazo y el parto (Dudley et al. 1997) y en recién nacidos pequeños para su edad gestacional (Spong et al. 1996). La IL-10 tiene varias funciones incluyendo la inhibición de la actividad y función de los macrófagos, supresión de la inmunidad medida por células in vivo e inhibición de la producción de óxido nítrico (Gotsch et al. 2008).

Las posibles explicaciones de la ausencia de diferencia en las concentraciones de IL-10 entre las preeclámpticas pre-término y a término puede deberse en parte a la heterogenicidad de los pacientes estudiados. El síndrome hipertensivo del embarazo es clasificado por la severidad de los hallazgos clínicos y de laboratorio. Esta severidad varía entre los diferentes órganos y sistemas (Borekei et al. 2007). Las concentraciones de IL-10 consideradas bajas en las preeclámpticas de ambos grupos, comparadas con embarazadas normales, sugiere que existe un estado de respuesta pro-inflamatoria, aunque esta respuesta no

puede ser exclusivamente explicada por la falta de signos de cambio del balance Th1 / Th2 (Jonsson et al. 2005).

Las bajas concentraciones de IL-10 reportadas en las preeclámpticas pueden ser secundaria a la aparición de los efectos significativos que tiene sobre la producción 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 (Heyborne et al. 1994). La alteración crónica de la producción de óxido nítrico, en experimentos con animales, produce un síndrome similar a la preeclampsia (Molnar et al. 1994, Romero et al. 2000). Las concentraciones de IL-10 observadas en esta investigación demostrarían un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia tanto en embarazos a término como embarazos pre-término.

Esta investigación también confirmó lo demostrado previamente por Madazli et al. (2003), con respecto a la correlación existente entre las concentraciones de IL-10 y los valores de presión arterial sistólica. Los resultados de las correlaciones demostrarían que las concentraciones de IL-10 tienen relación directa con la severidad de la preeclampsia.

CONCLUSIÓN.

Se concluye que las preeclámpticas con embarazos pretérmino presentaron concentraciones similares de interleucina-10 al compararlo con las preeclámpticas a término.

REFERENCIAS.

Baumwell S, Karumanchi S. 2007. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 106: c72-c81.

Borekci B, Aksoy H, Al RA. 2007. Maternal serum interleukin-10, interleukin-2 and interleukin-6 in pre-eclampsia and eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 58: 56-64.

Dong M, He J, Wang Z. 2005. Placental imbalance of Th1- and Th2-type cytokines in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84: 788-793.

Dudley D, Hunter C, Mitchell M. 1997. Amniotic fluid interleukin-10 (IL-10) concentrations during pregnancy and with labor. *J Reprod Immunol* 33: 147-156.

Gotsch F, Romero R, Kusanovic J. 2008. 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* 21: 529-547.

Gratacós E, Filella X, Palacio M. 1998. Interleukin-4, interleukin-10, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in second-trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 92: 849-853.

Guzin K, Tomruk S, Tuncay Y. 2005. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 272: 283-288.

Hashii K, Fujiwara H, Yoshioka S. 1998. 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* 13: 2738-2744.

Hennessy A, Painter D, Orange S. 2003. Placental tissue interleukin-10 receptor distribution in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 49: 377-381.

Heyborne K, McGregor J, Henry G. 1994. Interleukin-10 in amniotic fluid at midtrimester: immune activation and suppression in relation to fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 171: 55-59.

Heyl W, Handt S, Reister F. 1999. 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* 86: 35-41.

Higuma-Myojo S, Sasaki Y, Miyazaki S. 2005. Cytokine profile of natural killer cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 54: 21-29.

Huppertz B. 2007. The fetomaternal interface: setting the stage for potential immune interactions. *Semin Immunopathol* 29: 83-94.

Jonsson Y, Matthiesen L, Berg G. 2005. 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* 66: 69-84.

Madazli R, Aydin S, Uludag S. 2003. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82: 797-802.

Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J. 2005. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy*: 49-61.

Mocellin S, Panelli M, Wang E. 2003. The dual role of IL-10. *Trends Immunol* 24: 36-43.

Molina R, Romero T, Ruiz A. 1999. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Med Caracas* 107: 505-516.

Molnár M, Sütö T, Tóth T. 1994. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 170: 1458-1466.

Olusi S, Diejomaoh M, Omu A et al. 2000. Interleukins in preeclampsia. *Ann Saudi Med* 20: 4-7.

Rondón et al. 2015. Efectividad de yogurt con prebióticos y probióticos en personas con estreñimiento. *MedULA* 24: 76-82.

Romero T, Ruiz A, Molina R. 2000. Interleucina-10 sérica en preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 60: 165-167.

Roth I, Corry D, Locksley R. 1996. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 184: 539-548.

Spong C, Sherer D, Ghidini A. 1996. Second-trimester amniotic fluid or maternal serum interleukin-10 levels and small for gestational age neonates. *Obstet Gynecol* 88: 24-28.

Tziotis J, Malamitsi-Puchner A, Vlachos G. 2002. Adhesion molecules expression in the placental bed of pregnancies with pre-eclampsia. *BJOG* 109: 197-201.

Wang Y, Walsh S. 1996. TNF alpha concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas. *J Reprod Immunol* 32: 157-169.

Wilczynski J, Tchórzewski H, Gowacka E. 2002. Cytokine secretion by decidual lymphocytes in transient hypertension of pregnancy and pre-eclampsia. *Mediators Inflamm* 11: 105-111.

Wilke C, Renz H, Tekesin I et al. 2006. Suppression of IL-2 and IFN-gamma production in women with spontaneous preterm labor. *J Perinat Med* 34: 20-27.

Xu G, Guimond M, Chakraborty C. 2002. Control of proliferation, migration, and invasiveness of human extravillous trophoblast by decorin, a decidual product. *Biol Reprod* 67: 681-689.

Recibido: 22 jul 2015

Aceptado: 15 sep 2015

EFFECTIVIDAD DE UN YOGURT ELABORADO CON PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS EN PERSONAS CON ESTREÑIMIENTO.

Yilmert J. Rondón, Milena P. Valer, Zoitza Ostojich Cuevas, Juan L. Márquez, Iسس Arraiz B., Sandra M. Zerpa, Liandry Quintero.

Escuela de Nutrición y Dietética. Departamento de Nutrición y Alimentación. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Av. Don Tulio Febres Cordero. Mérida. Venezuela. Email: zoitza@ula.ve

Resumen

El objetivo del presente estudio fue elaborar un yogurt simbiótico (con prebióticos y probióticos) y evaluar su efecto en personas con estreñimiento. El prebiótico añadido por ración (150g) equivale al 20% del Requerimiento de Ingesta Diaria de Fibra (20 g/día) según el Instituto Nacional de Nutrición. Se determinó el efecto del yogurt en 21 personas constipadas luego de haber consumido una ración (150g) diaria durante 21 días, mediante una pre-prueba para evaluar los síntomas presentes, luego se comprobaron, mediante una post-prueba, los cambios en el patrón evacuatorio de los individuos. En los resultados destaca que el 42.9% de las personas presentaron evacuaciones de 1-3 veces/día luego de consumir el yogurt; mientras que el porcentaje de las personas que presentaban un número de evacuaciones menor de 1 vez/semana disminuyó en su totalidad. Respecto a la consistencia de las heces, el 61.9% presentó heces blandas alargadas lisas durante el consumo. El 81% presentó evacuación con dolor antes del tratamiento, y solo el 4.8% siguió presentando este síntoma posterior al mismo. Se concluye que la ingesta del yogurt simbiótico mostró una mejoría significativa en los síntomas relacionados al estreñimiento y representa una alternativa útil para su tratamiento.

Palabras claves: yogurt simbiótico, prebióticos, probióticos, estreñimiento.

Abstract.

Effectiveness of a yogurt made with prebiotics and probiotics on people with constipation.

The main objective in this study was the development of a symbiotic yogurt (with prebiotics and probiotics) and assess its effect in people with constipation. Prebiotic added per serving (150g) is equivalent to 20% of fiber Requirement of Daily Intake (20 g/day) according to the National Institute of Nutrition. The effect of yogurt in 21 constipated people after consuming a daily ration (150g) for 21 days was assessed by a pre-test where symptoms present was determined, and then by a post-test changes in evacuation pattern of individuals. The results highlighted that 42.9% had evacuation 1-3 times/day, and after consuming the yogurt this percentage increased to 42.9%; while the percentage of people who had a smaller number of evacuations of 1 time/week decreased as a whole. With regard to stool consistency 61.9% had loose smooth elongated stools during consumption. 81% had pain evacuation before treatment, and only 4.8% continued to present this symptom after treatment. It is concluded that the intake of the symbiotic yogurt showed significant improvement in symptoms related to constipation and represents a useful alternative for treatment.

Keywords: symbiotic yogurt, prebiotics, probiotics, constipation.