

CITOSINAS SERICAS (IL-4, IL-6 E IFN- γ) EN EMBARAZADAS DE LA CIUDAD DE VALENCIA, VENEZUELA.

Téllez¹, Gloria; Solano², Liseti; Peña², Evelyn; Sánchez², Armando

¹Departamento de Estudios Clínicos de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela

² Centro de Investigaciones en Nutrición Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Recibido: 11-11 2004

RESUMEN: A fin de evaluar el comportamiento de algunas citosinas o interleukinas (IL-4, IL-6, IFN- γ) durante el embarazo, se estudiaron 25 mujeres embarazadas durante los tres trimestres, 12 adolescentes y 13 adultas. Las determinaciones de las interleukinas se realizaron por el método de ELISA, tipo sándwich, observándose incremento significativo ($p < 0,05$) para la IL-4 entre el 1er y 2do trimestre ($8,18 \pm 2,43$ vs $53,42 \pm 17,25$ pg/ml) y entre el 1er y el 3er ($8,18 \pm 2,43$ vs $42,47 \pm 6,27$ pg/ml) pero no entre el 2do y el 3er ($53,42 \pm 17,25$ vs $42,47 \pm 6,27$ pg/ml) para todas las embarazadas, con un patrón similar en las adolescentes y adultas, pero la comparación entre ellas por edad sólo mostró diferencia significativa para la evaluación del 2do trimestre, correspondiendo a las adultas niveles más altos ($60,53 \pm 17,47$ vs $45,71 \pm 13,85$ pg/ml). Con relación a la IL-6, se observó que los valores se incrementan a medida que avanza el embarazo con diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los trimestres ($2,01 \pm 3,46$; $9,25 \pm 7,22$; $11,54 \pm 9,40$ pg/ml) pero similar para ambos grupos etarios sin diferencia estadística significativa entre ellos en ninguno de los periodos. Para el IFN- γ se observó un ligero aumento para todas las embarazadas que no alcanzó diferencia significativa entre los trimestres ni para los grupos etarios considerados. Se concluye que el embarazo induce aumentos significativos de IL-4, de IL-6 y en menor grado de IFN- γ y que estos cambios no están asociados a la edad de la embarazada.

Palabras claves: Embarazo, interleukina 4, interleukina 6, IFN- γ , adolescentes, adultas.

SERUM CYTOKINES (IL-4, IL-6 E IFN- γ) IN PREGNANT WOMEN FROM VALENCIA CITY

ABSTRACT: In order to assess interleukin levels (IL-4, IL-6, IFN- γ) during pregnancy, 25 pregnant women (12 adolescents and 13 adults) along the three trimesters were evaluated. An ELISA test was performed to determine serum interleukin. A significant increase ($p < 0.05$) for IL-4 between first and second trimester (8.18 ± 2.43 vs. 53.42 ± 17.25 pg/ml) and between first and third (8.18 ± 2.43 vs. 42.47 ± 6.27 pg/ml) but not between second and third (53.42 ± 17.25 vs. 42.47 ± 6.27 pg/ml) was observed. Similar pattern of increase was found for adolescents and adults, but comparison by age showed significantly higher levels in adults at second trimester (60.53 ± 17.47 vs. 45.71 ± 13.85 pg/ml). Regarding IL-6, increase during pregnancy was also observed, reaching significant differences between trimesters (2.01 ± 3.46 ; 9.25 ± 7.22 ; 11.54 ± 9.40 pg/ml): A similar pattern was found for adolescents and adults, but no differences by age were found at any moment. For IFN- γ , a slight increase was observed but it did not reach significant differences either between trimesters or by age groups. It is concluded that pregnancy induced significant increases of IL-4 and IL-6, and in a lesser degree for IFN- γ but age of the women was not related to the changes. **Key Words:** Pregnancy, interleukin 4, interleukin 6, IFN- γ , adolescents, adults.

INTRODUCCIÓN

El embarazo representa un balance inmunológico en el cual el sistema inmune de la madre permanece tolerante a los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad paterna y aún así mantiene la competencia inmune normal para la defensa contra microorganismos. La placenta separa los sistemas linfáticos y sanguíneos feto-materno y el trofoblasto fetal juega el rol principal evadiendo el reconocimiento del sistema inmune materno²².

Los sistemas inmunes y endocrinos maternos están involucrados en el éxito del embarazo, de tal manera que las citosinas mensajeras de los sistemas inmune, endocrino y neuroendocrino interactúan dentro del tejido uterino durante el mismo para determinar el correcto crecimiento y diferenciación de la placenta y asegurar el bienestar feto-materno.

Las células T-CD4 juegan un rol central en el sistema inmune porque ellas producen grandes cantidades de citosinas y regulan una variedad de sus funciones. De igual manera, las células de la placenta y la decidua uterina también producen citosinas, las cuales en parte contribuyen a la desviación de la respuesta inmune de las células TH1 (involucradas en el desarrollo de la hipersensibilidad retardada y asociadas con las funciones de las células T citotóxicas) a las TH2

(involucradas en la respuesta a la producción de anticuerpos). De no ocurrir así, esto puede permitir a la madre predisponerse más a la infección cuyo control es dependiente de las TH1. Por otra parte, el incremento en la producción de las citosinas TH1 ha sido asociado al aborto espontáneo y al parto de bebés pequeños para su edad gestacional^{14,17,22}.

El endometrio tradicionalmente ha sido percibido como un órgano pasivo, pero ahora se conoce que es un órgano activo, versátil y regulado hormonalmente, el cual juega un importante rol en el proceso de implantación y en el mantenimiento de un embarazo viable. Es evidente que el endometrio humano es un sitio activo para la producción y acción de sustancias como: factor de crecimiento y citosinas y a su vez, el embrión es capaz de comunicarse con el endometrio usando el mismo lenguaje, receptor-factor de crecimiento-citosinas²⁰.

Las citosinas juegan entonces un papel importante en el control y mantenimiento de un embarazo normal, desde la implantación hasta el parto, mediando así los sistemas endocrino e inmune del cuerpo materno, feto y placenta. La alteración de este delicado balance puede generar un embarazo anormal, falla en la implantación, abortos recurrentes y preeclampsia, entre otros. Recientes estudios han sugerido que en la mujer embarazada, las citosinas producidas por las células TH2 (Interleukina 4 (IL-4), Interleukina 5 (IL-5), Interleukina 6 (IL-6), Interleukina 10 (IL-

10)) predominan sobre aquellas producidas por las células TH1 (Interleukina 2 (IL-2), Factor de necrosis tumoral α (FNT- α), Factor de necrosis tumoral β (FNT- β), Interferón g (IFN- γ).

Este proceso ocurre de la siguiente forma: La IL-4 y la IL-6, inducen la liberación de la hormona gonadotrópica coriónica humana (GCH) por el trofoblasto y esta estimula la producción de progesterona del cuerpo lúteo en el embarazo. La progesterona estimula la producción de TH2 y reduce la secreción de citosinas TH1, de tal manera que las citosinas TH2 parecen contribuir al mantenimiento del embarazo ya que regulan funciones endocrino-maternas así como funciones trofoblásticas en el sitio de la implantación ¹⁷.

Niveles elevados de IL-6 en el fluido amniótico en el segundo trimestre están asociados con parto prematuro, confirmando que en algunas mujeres este es un indicador de inflamación intrauterina temprana que predice el nacimiento antes de las 34 semanas de gestación. Otros estudios han sugerido el rol de la IL-6 en el trabajo de parto normal, no estando claro si los cambios observados en esta citosina tienen una relación causal en el proceso de trabajo de parto o si los cambios son secundarios a los efectos del proceso en sí mismo ¹.

En reportes previos se ha referido que en pacientes con preclampsia existen grandes cantidades de citosinas TH1 como la IL-2 e IFN-g, pero en otros estudios se han producido hallazgos opuestos, tales como una elevación de citosinas TH2 (IL-4 e IL-6). Piccini y col ⁸ demostraron una disminución en la producción de IL-4 y de IL-10 en mujeres con abortos recurrentes inexplicables en comparación con las mujeres que tenían embarazo normal. En sangre periférica de mujeres con preclampsia, el recuento de células TH1 está claramente incrementado y el número de células TH2 disminuido ¹⁴.

La evidencia muestra que un embarazo exitoso representa un estado de compromiso inmunológico y en el cual resulta importante conocer el comportamiento de las citosinas durante los tres trimestres del embarazo. De allí la importancia de esta investigación, en la cual se estudiarán los niveles circulantes de IL4, IL6 e IFN-g, productos de las células TH2 y TH1, en embarazadas venezolanas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos:

Se estudió un universo constituido por todas las mujeres embarazadas que asistieron a su control prenatal en la Maternidad del Sur «Dr. Armando Arcay», en la ciudad de Valencia, Venezuela, entre el año 2002 y 2003. La institución pertenece a INSALUD, ente rector de la Salud en el estado Carabobo, ubicado en la región centro norte de Venezuela.

La muestra quedó conformada por 25 mujeres, 12 adolescentes y 13 adultas, quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- a) Sin enfermedad aparente
- b) Con un embarazo de feto único.

- c) Tener el primer control de embarazo antes de las 14 semanas de gestación.
- d) Asistir al control durante los tres trimestres.
- e) Aceptar participar en el estudio mediante consentimiento escrito, después de haber sido informadas de los objetivos, beneficios y riesgos de su participación en el estudio.

Para cada control se citaron las embarazadas, realizándose encuesta sobre evolución del embarazo y síntomas subjetivos de alteraciones del mismo, corroborándose el interrogatorio con la historia realizada por el obstetra.

El día del control se realizó extracción de 1,5 ml de sangre de una vena antecubital. La sangre se dejó en reposo hasta la retracción del coagulo, separándose el suero por centrifugación y se almacenó a -70°C hasta su procesamiento final.

Pruebas:

Las determinaciones de IL4, IL6 e IFN- γ se realizaron por el método de ELISA, tipo sándwich, utilizando reactivos Quantikine marca R&D Systems (Minneapolis, MN; EEUU).

Análisis Estadístico:

Los datos fueron procesados con el programa estadístico SPSS, versión 11.0 utilizando pruebas no paramétricas ya que la muestra no tuvo una distribución normal. Se compararon las variables por trimestres mediante la prueba de Friedman, la cual permite comparaciones entre muestras relacionadas y las comparaciones por edad se realizaron con la prueba de Mann-Whitney para dos muestras independientes. Para las comparaciones se utilizó un intervalo de confianza del 95% y un valor de p significativo menor de 0,05.

Se realizó la distribución percentilar a fin de establecer posibles valores referenciales para las citosinas evaluadas en función del trimestre de embarazo.

RESULTADOS

El grupo estuvo conformado por 25 embarazadas con edad promedio de 19,48 \pm 4,4 años (mediana 18 años), 12 (48%) adolescentes (edad: 15,92 \pm 1,24, mediana 16) y 13 (52%) adultas (edad: 22,7 \pm 3,68, mediana: 22). La edad de gestación al inicio del embarazo fue de 11,7 semanas y la edad promedio de gestación al momento de la última evaluación fue de 33 semanas. En ningún caso, se presentó toxemia y en cuatro (16%) de las embarazadas hubo amenaza de parto prematuro pero fueron tratadas y llevadas a las cuarenta semanas con un parto normal.

En la Tabla I se presentan los valores medios y mediana de la interleukina 4 para todas las embarazadas y según el grupo etario para cada trimestre. Se observa que hubo incremento significativo entre el primer y segundo trimestre y entre el primero y el tercero, pero no entre el segundo y el tercero. Las diferencias por trimestres fueron similares para las adolescentes y las adultas; pero la comparación entre ellas por edad sólo mostró

diferencias significativas para la evaluación del segundo trimestre, correspondiendo a las adultas niveles más altos de la interleukina.

Tabla I. Niveles séricos de Interleukina 4 (IL-4) en las embarazadas estudiadas por trimestre y grupo etario. Valencia, Venezuela. 2002-2003

Embarazadas	Trimestre		
	Primero	Segundo	Tercero
Todas (a)	8,18 ± 2,43	53,42 ± 17,25	42,47 ± 6,27
Adultas (a)	8,84 ± 2,49	60,53 ± 17,47(*)	41,10 ± 5,84
Adolescentes (a)	7,47 ± 2,25	45,71 ± 13,85	43,95 ± 6,63

Los valores son media ± desviación estándar.

Pruebas no paramétricas:

Friedman: (a) significativa a $p < 0,05$ (comparación por trimestres)

Mann-Whitney: (*) significativa a $p < 0,05$ (comparación entre adolescentes y adultas)

Con relación a la interleukina 6 se observa en la Tabla II, que los valores séricos se incrementaron a medida que avanzaba el embarazo, alcanzando un máximo al tercer trimestre. Las variaciones alcanzaron diferencias significativas entre los tres períodos evaluados y el comportamiento fue similar para ambos grupos etarios. No hubo diferencia significativa en los niveles séricos de la interleukina 6 entre las adolescentes y las adultas en ninguno de los periodos estudiados.

Tabla II. Niveles séricos de Interleukina 6 (IL-6) en las embarazadas estudiadas por trimestre y grupo etario. Valencia, Venezuela. 2002-2003

Embarazadas	Trimestre		
	Primero	Segundo	Tercero
Todas (a)	2,01 ± 3,46	9,25 ± 7,22	11,54 ± 9,40
Adultas (a)	2,77 ± 4,15	9,57 ± 8,97	12,29 ± 10,18
Adolescentes (a)	1,19 ± 2,43	8,90 ± 5,05	10,73 ± 8,85

Los valores son media ± desviación estándar.

Pruebas no paramétricas:

Friedman: (a) significativa a $p < 0,05$ (comparación por trimestres)

Mann-Whitney: (*) significativa a $p < 0,05$ (comparación entre adolescentes y adultas)

En la Tabla III se presentan los valores séricos del interferón gamma para todas las embarazadas y según el grupo etario para cada trimestre. Se observa que a pesar de que hubo un ligero aumento, similar para las adolescentes y las adultas, este no alcanzó diferencias significativas entre los trimestres; ni tampoco hubo diferencias entre las embarazadas por edad.

Tabla III. Niveles séricos de Interferón gamma (IFN- γ) en las embarazadas estudiadas por trimestre y grupo etario. Valencia, Venezuela. 2002-2003

Embarazadas	Trimestre		
	Primero	Segundo	Tercero
Todas	6,94 ± 4,63	7,48 ± 7,92	7,28 ± 4,68
Adultas	6,28 ± 4,67	6,64 ± 7,18	6,40 ± 4,39
Adolescentes	7,65 ± 4,68	8,39 ± 8,88	8,24 ± 4,98

Los valores son media ± desviación estándar.

Pruebas no paramétricas:

Friedman: (a) significativa a $p < 0,05$ (comparación por trimestres)

Mann-Whitney: (*) significativa a $p < 0,05$ (comparación entre adolescentes y adultas)

Con base en las evidencias del papel protector de la interleukina 4 y de la interleukina 6, así como del rol perjudicial del interferón gamma sobre el embarazo, se

realizó la distribución percentilar de sus valores para cada trimestre a fin de ubicar los valores correspondientes a los percentiles inferiores (P5 y P10) para IL-4 y IL-6, y a los percentiles superiores (P90 y P95) para el IFN gamma, los cuales reflejarían mayor riesgo para el logro de un embarazo a término. Los resultados se presentan en la Tabla IV.

Tabla IV. Distribución percentilar de citosinas por trimestre. Valencia, Venezuela. 2002-2003

Citosinas	Trimestre	P5	P10	P90	P95
IL-4	1ero	4,77	5,46	12,78	14,53
	2do	29,66	31,22	76,70	89,80
	3ero	32,06	33,68	51,90	54,12
IL-6	1ero	0,00	0,00	8,13	11,35
	2do	2,56	3,47	19,57	32,31
	3ero	2,13	3,54	30,66	32,74
IFN- γ	1ero	0,00	0,00	12,68	15,18
	2do	0,00	0,00	18,40	26,61
	3ero	0,29	1,53	14,40	15,05

DISCUSIÓN

Hoy en día los métodos inmunológicos sofisticados han sido usados por los científicos para definir más claramente los mecanismos de la inmunoregulación durante un embarazo²².

Las citosinas están implicadas como ejes reguladores en cada fase de la inducción y producción de una respuesta¹⁶. Dado que el embarazo a fin de su progresión normal, requiere de la interacción de las células TH1 y TH2, el monitoreo de los niveles de citosinas por ellas producidas (TH1=IFN γ ; TH2=IL-4-IL-6) puede ayudar a predecir el curso del mismo.

Los resultados del presente estudio muestran que en el embarazo normal de las mujeres evaluadas hubo un incremento significativo ($p < 0,05$) para la IL-4 entre el primer y segundo trimestre y entre el primero y el tercero pero no entre el segundo y el tercero para todas las embarazadas. Algunos trabajos previos, como el de Saito y col¹² en 1999, quienes estudiaron mujeres embarazadas en el primer trimestre, en el segundo y en el tercero, así como en no embarazadas, post-parto y preclampsia, reportan que el porcentaje de células TH2 fue muy alto en mujeres embarazadas normales en el 2do y 3er trimestre¹⁸, hallazgo que corresponde a un incremento de la IL-4.

Omu y col⁷ en 1999 estudiaron en mujeres preeclámpticas y controles apareados, los niveles en suero de FNT α e IL-4 durante los tres trimestres, en trabajo de parto avanzado, en la primera hora del postparto y luego diariamente hasta que la concentración fue indetectable. Sus resultados, al igual que los referidos por Matthiesen y col en 2003¹¹, apoyan los resultados del presente estudio al encontrar incrementos significativos de IL-4 entre las 12 y 24 semanas en el embarazo normal, y el post parto.

Se conoce que la IL-4 a nivel de la placenta en el primer trimestre presenta concentraciones mas altas que en sangre periférica y que esta elevación tisular está relacionada con la protección del rechazo al feto, por lo

cual contribuye a la preservación y continuidad del embarazo. Se ha propuesto que el incremento de IL-4, posiblemente en concordancia con otras citosinas disminuye el riesgo potencial de los efectos del interferón gamma sobre la inmunidad sistémica durante el embarazo^{8,13}.

Esta información hace pensar que los elevados niveles de IL-4 que se encontraron en las embarazadas del estudio, contribuyeron al hecho de que los embarazos terminaron el período adecuado, sin complicaciones de parto prematuro o eclampsia.

Un hallazgo no reportado por otros autores es el de la diferencia significativa para la evaluación del trimestre por edad, correspondiendo a las adultas niveles más altos, a pesar de que el patrón de cambios fue similar entre las adolescentes y adultas. No se puede hacer inferencias sobre este hallazgo, dado que no existen comparaciones de estudios previos.

Con relación a la IL-6, se observó que los valores se incrementan a medida que avanza el embarazo con diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los trimestres, pero similar para ambos grupos etarios sin diferencia estadística significativa entre ellos en ninguno de los periodos. Para el IFN- γ se observó un ligero aumento para todas las embarazadas que no alcanzó diferencia significativa entre los trimestres ni para los grupos etarios considerados.

Distintos trabajos muestran resultados contradictorios; de tal modo que Saito también reportó que el porcentaje de células TH1 (productoras de IFN- γ), estaba significativamente disminuido en mujeres embarazadas normales en el 3er trimestre más que en mujeres no embarazadas¹⁸. En nuestro trabajo, a pesar de que no hubo diferencias significativas entre los trimestres, el interferón gamma se mantuvo en niveles bajos. En vista de que esta citosina influye negativamente en la preservación del embarazo, se puede concluir que sus niveles bajos cooperaron para obtener un embarazo exitoso.

Matthiesen y col en 1998 estudiaron un grupo de embarazadas sanas en los tres trimestres y a ocho semanas post parto, encontrando que las cantidades de IFN-gamma e IL-4 secretadas fueron significativamente más altas que las de las mujeres controles no embarazadas⁷. Estos autores opinan que a medida que avanza el embarazo gradualmente se incrementan estas citosinas, lo cual coincide con nuestro estudio.

Nowak y col en 2001, comparando niveles séricos de IL-6 e IFN-gamma en embarazadas durante el trabajo de parto prematuro y a término y su relación con corioamnionitis histológica reportaron niveles séricos de IL-6 significativamente elevados en el parto a término¹¹. Este hallazgo es coincidente con el incremento que se observó para el momento de las 36 semanas, en las embarazadas evaluadas en Valencia, a pesar de que estas no se encontraban todavía en trabajo de parto. El papel de esta citosina como modulador favorable al embarazo y como marcador de trabajo de parto a término o pretérmino se corrobora con estos hallazgos.

Los resultados aportados por Olusi y col en el 2000 los cuales estudiaron embarazadas con preeclampsia sin evidencia de infección y en embarazadas sin complicaciones de embarazo en el 3er trimestre, concuerdan también con el presente estudio ya que las concentraciones de IL-6 en plasma determinadas por inmunoensayo en ese trimestre fueron significativamente altas en el embarazo normal, más que en las embarazadas complicadas con preeclampsia¹².

Adicionalmente, un reporte de Sarandakou y col en 1998 concluye que las concentraciones incrementadas de IL-6 durante el periodo perinatal pueden sugerir su implicación en el proceso de inflamación durante el parto normal¹⁹. Sería de relevancia, entonces, considerar la evaluación de esta citosina como indicador de procesos inflamatorios específicos o no durante el embarazo, especialmente en casos de corioamnionitis.

Un reporte de Qiu y col en el 2001 señala que la administración de inmunoterapia en embarazadas normales (controles), en mujeres no embarazadas y en mujeres con abortos habituales inexplicables, induce cambios en el patrón de secreción de las citosinas TH1 y TH2, antes y después de inmunoterapia¹⁵. Este hallazgo coincide plenamente con nuestros resultados en las embarazadas normales. Se podría sugerir que el perfil de producción de citosinas TH1/TH2 está desviado hacia el circuito TH2 en el embarazo normal; mientras que lo hace al circuito TH1 en amenazas de aborto. Esto tiene relevancia cuando se piensa en función del tratamiento para abortadoras habituales, usando inmunoterapia ya que se revierte la producción a citosinas TH2 que son protectoras.

Evidencia diferente es la reportada por Ng y col en 2002 quienes refieren que en un embarazo normal, para el primer trimestre la IL-4 y el IFN-gamma circulan en concentraciones más altas que para el tercer trimestre, y que durante esta condición, si el embarazo es normal, el recuento absoluto de células que expresan IFN-gamma, IL-4 y TNFa disminuye a medida que progresa el embarazo, conclusión que difiere del presente estudio¹⁰.

Evidencias previas ponen de manifiesto los cambios que se suceden tanto en las células productoras de interleukinas, como en los niveles circulantes de las mismas; de tal modo que para la IL-6, su papel como ya se mencionó es indudable con relación al momento del parto, tanto si es a término como a pretérmino. Murtha y col. realizaron un estudio para determinar si las concentraciones séricas de IL-6 predecían una amenaza de parto prematuro en un grupo de embarazadas en el periodo de gestación entre 22 y 34 semanas. Se trataba de mujeres embarazadas con contracciones prematuras o ruptura prematura de membrana, las cuales fueron comparadas con controles sin evidencia de trabajo de parto o infección. Todas las mujeres del grupo control presentaban concentraciones de IL-6 séricas menor de 8 pg/ml, mientras que un 18% de las que tenían contracciones prematuras o ruptura de membrana, los valores estaban en 8 o más pg/ml⁹. Llama la atención en las embarazadas estudiadas en el presente reporte que

a pesar de que los valores promedio ya para el segundo trimestre estaban en 9,25 pg/ml y alcanzaban 11,54 pg/ml para el tercer trimestre, no hubo partos prematuros o ruptura de membranas.

Bielecki y col., en estudios realizados en los años 2000 y 2001, en mujeres embarazadas con amenaza de trabajo de parto prematuro encontraron en plasma materno y fluido amniótico, concentraciones de IL-6 elevadas, comparadas con 40 embarazadas normales apareadas por edad gestacional^{2,3}. Igualmente El-Bastawissi y col; von Minckwitz y col, y Galazios han concluido que la presencia de niveles elevados de IL-6 en fluido amniótico y suero están fuertemente asociados con parto prematuro^{4,5,21}.

Makhseed y col., en el año 2003, estudiaron las concentraciones de citosinas producidas por células mononucleares de sangre periférica materna después de estimulación con mitógenos y antígenos de células trofoblásticas de la placenta, en mujeres con embarazos exitosos y en un grupo con parto prematuro: Los niveles de citosinas fueron medidos en los sobrenadantes de los cultivos, encontrando concentraciones significativamente mayores de IFN- γ y de IL-2 en las mujeres con parto prematuro. En aquellas con embarazos normales, se observó por el contrario, niveles significativamente aumentados de IL4, IL5 y IL10⁶.

Los datos presentados en la Tabla IV presentan la distribución percentilar de las variables estudiadas como aporte sobre posibles puntos de corte a ser utilizados para comparaciones con embarazadas de similares condiciones étnicas y socioeconómicas; o como valores predictores.

Ante el hecho de que en la población estudiada no hubo toxemia y solo en cuatro se encontró amenaza de parto prematuro, que mejoró con el tratamiento, no se pudo establecer asociación entre esas variables.

Se concluye que el embarazo induce aumentos significativos de IL4, de IL6 y en menor grado de IFN- γ , y que la edad de la embarazada no estuvo asociada a los cambios observados. El patrón de cambio encontrado fue un patrón de protección a la gestación, lo cual explica el escaso número de embarazos con amenaza de parto prematuro.

AGRADECIMIENTO

A las embarazadas que permitieron el logro de la información y al personal de la Maternidad del Sur "Dr. Armando Arcay" por su apoyo.

Financiamiento:

Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo. Proyecto No. 2001-015.

REFERENCIAS

- Arntzen, K.J., Lien, E., Austgulen, R. Maternal serum levels of interleukin-6 and clinical characteristics of normal delivery at term. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, **76** (1): 55-60, 1997.
- Bielecki, M., Zrodowska, J., Bielecki, D.A., Bodzenta-Lukaszuk, A., Jarocki, S. Maternal plasma and amniotic fluid interleukin-6 levels in imminent preterm labor. *Ginekol Pol.*, **71**(8): 719-23, 2000.
- Bielecki, M., Zrodowska, J., Bielecki, D.A., Bodzenta-Lukaszuk, A., Jarocki, S. Maternal plasma and amniotic fluid interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in imminent preterm labor. *Ginekol Pol.*, **72**(10): 783-90, 2001.
- El-Bastawissi, A.Y., Williams, M.A., Riley, D.E., Hitti, J., Krieger, J.N. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstet Gynecol.*, **95**(6 Pt 2): 1056-64, 2000.
- Galazios, G., Papazoglou, D., Giagloglou, K., Vassaras, G., Maltezos, E., Anastasiadis, P. Interleukin-6 levels in umbilical artery serum in normal and abnormal pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.*, **78** (2): 147-51, 2002.
- Makhseed, M., Raghupathy, R., El-Shazly, S., Azizieh, F., Al-Harmi, J., Al-Azemi, M., M. Pro-inflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. *Am J Reprod Immunol.*, **49** (5): 308-11, 2003.
- Omu, A.E., Al-Qattan, F., Diejomaoh, M.E., Al-Yatama, M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, **78** (8): 675-80, 1999.
- Piccinni, M.P., Maggi, E., Romagnani, S. Role of hormone-controlled T cell cytokines in the maintenance pregnancy. *Biochem Soc Trans.*, **28** (2): 212-14, 2000.
- Qiu, L., Lin, Q., Hong, Y. Study on changes of serum T helper cell type 1 and 2 cytokines after active immunotherapy in women with unexplained habitual abortion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, **36** (7): 408-10, 2001.
- Robertson, S. A. Control of the immunological environment of the uterus. *Rev Reprod.*, **5** (3): 164-74, 2000.
- Saito, S. Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol.*, **47** (2): 87-103, 2000.
- 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.*, **117**: 550-55, 1999.
- Sarandakou, A., Giannaki, G., Malamitsi-Puchner, A., Rizos, D., Hourdaki, E., Protonotariou, E., Pocas, I. Inflammatory cytokines in newborn infants. *Mediators Inflamm.*, **7** (5): 309-12, 1998.
- Simón, C., Moreno, C., Remohi, J., Pellicer, A. Cytokines and embryo implantation. *J Reprod Immunol.*, **39** (1-2): 117-31, 1998.
- von Minckwitz, G., Grischke, E.M., Schwab, S., Hettinger, S., Loibi, S., Aulm, M., Kaufmann, M. Predictive value of serum interleukin-6 and 8 levels in preterm labor or rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, **79** (8): 667-72, 2000.
- Weetman, A.P. The immunology of pregnancy. *Thyroid.*, **9**(7): 643-6, 1999.

Correspondencia: Solano, Liseti. Departamento de Estudios Clínicos de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela. Centro de Investigaciones en Nutrición Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Correo Electrónico: Isolano@intercable.net.ve; Isolano@uc.edu.ve