



## clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



### ORIGINAL

## Concentraciones de interleucina-6 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas

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

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

Recibido el 11 de noviembre de 2009; aceptado el 21 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2010

### PALABRAS CLAVE

Interleucina-6;  
Preeclampsia;  
Citokinas

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las concentraciones de IL-6 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

**Material y métodos:** 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 IL-6 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 IL-6 entre las pacientes en el grupo A ( $31,4\pm 3,5$  pg/ml) y las pacientes del grupo B ( $25,2\pm 5,7$  pg/ml;  $p<0,05$ ) y se observó una correlación moderada, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r=0,489$ ;  $p<0,05$ ) y diastólica ( $r=0,518$ ;  $p<0,05$ ).

**Conclusiones:** Las preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-6 al compararlas con embarazadas normotensas sanas.

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

### KEYWORDS

Interleukin-6;  
Preeclampsia;  
Cytokines

### Interleukin-6 concentrations in preeclamptic and healthy normotensive pregnant women

### Abstract

**Objective:** To compare concentrations of interleukin-6 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 patients in group A were selected as controls (group B). Blood samples for interleukin-6 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-6 concentrations in the group A ( $31.4\pm 3.5$  pg/ml) and patients in group B ( $25.2\pm 5.7$  pg/ml;  $p<0.05$ ), but a moderate, positive and significant correlation was found with mean systolic ( $r=0.489$ ;  $p<0.05$ ) and diastolic ( $r=0.518$ ;  $p<0.05$ ) blood pressure. **Conclusions:** Interleukin-6 concentrations were significantly higher in preeclamptic patients than in healthy normotensive pregnant women.

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

## Introducción

Las células endoteliales han sido propuestas como el mayor contribuyente a la patogénesis de la preeclampsia<sup>1</sup>. La enfermedad hipertensiva del embarazo esta caracterizada por los cambios en la placenta, vasculatura útero-placentaria, riñones e hígado, consistente con el daño endotelial. Se ha demostrado que en la preeclampsia existe hipertensión, hipersensibilidad vascular a los agentes presores, activación de los neutrófilos y de las plaquetas que son precursoras del daño endotelial<sup>2,3</sup>.

La hipótesis actual de la etiología de la preeclampsia esta enfocada a la mala adaptación de la respuesta del sistema inmune y a la invasión trofoblástica defectuosa. La respuesta inflamatoria materna excesiva, quizá directamente en contra de los antígenos fetales extraños, produce una cadena de eventos que incluyen escasa invasión trofoblástica, remodelación defectuosa de las arterias espirales, infartos placentarios y liberación de citokinas proinflamatorias y fragmentos placentarios a la circulación sistémica<sup>4</sup>. Durante el embarazo normal, el trofoblasto interactúa en la decidua con las células *natural killer* uterinas, modificando sus receptores de citokinas, regulando las moléculas de adhesión y las metaloproteinasas de la matriz<sup>5</sup>.

Las citokinas inflamatorias son conocidas como potentes activadores del endotelio vascular y han sido propuestas como las mediadoras de la disfunción endotelial en la preeclampsia<sup>2</sup>. Las citokinas proinflamatorias pueden inducir alteraciones estructurales y funcionales, incluyendo daño oxidativo o interferencia en los mecanismos de contracción/relajación vascular llevando a alteraciones en la integridad y tono vascular y a la activación de los componentes de la coagulación<sup>6</sup>.

La IL-6 es producida por los linfocitos CD4 Th2 y los B, los macrófagos, células endoteliales y fibroblastos. Al comienzo fue denominada como interferón beta2, pensándose que tenía poder antiviral; induciendo en realidad la formación de interferón. Es una citokina multi funcional que regula las respuestas inmunes, reacciones inflamatorias de fase aguda, hematopoyesis y puede jugar un papel central en los mecanismos de defensa del huésped<sup>7</sup>. Se produce en los sitios de inflamación local y actúa sobre el hepatocito para estimular o suprimir la síntesis de reactantes de fase aguda<sup>8</sup>. Actúa sinérgicamente con la IL-1 y el factor de

necrosis tumoral (FNT) e induce la respuesta de fase aguda. Entre los activadores de la IL-6, figuran la IL-1, el FNT y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Tiene receptores de membrana que constan de una cadena alfa y otra beta, y se expresan en líneas celulares de macrófagos, hepatocitos y células B<sup>9,10</sup>. También parece que es uno de los más confiables y útiles marcadores circulantes de disfunción endotelial<sup>11</sup>.

Los estudios realizados hasta la fecha sobre los cambios en las concentraciones de citokinas en plasma, células mononucleares en sangre periférica han reportado resultados contradictorios. Aunque se han reportado concentraciones de IL-6 en la preeclampsia, estos no han podido ser confirmados en forma consistente<sup>12-16</sup>.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de IL-6 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

## Material y métodos

Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron 50 pacientes preeclámpticas como los casos (grupo A) y un grupo control seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares al grupo de estudio que consistió en 50 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Todas las pacientes eran primigestas. El comité de ética del hospital aprobó el estudio.

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-6.

Las muestras de sangre (10 ml) 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 a 4.500 g por 10 min a los 30 min de

tomada la muestra y almacenadas posteriormente a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de la IL-6 en cada muestra. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las 2 mediciones fue el resultado final. La sensibilidad fue de 10 pg/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 10%.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar. La prueba t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y comparar las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre la IL-6 y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la IL-6 para el diagnóstico de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión. Se utilizó el análisis receptor-operador para determinar el mejor valor de corte. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

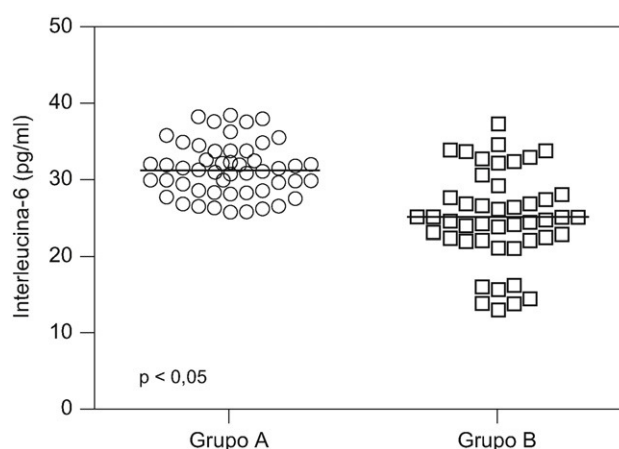
## Resultados

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 ( $p = \text{ns}$ ). 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-6. Se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre las pacientes en el grupo de estudio ( $31,4 \pm 3,5$  pg/ml) y las pacientes del grupo control ( $25,2 \pm 5,7$  pg/ml;  $p < 0,05$ ) ([fig. 1](#)).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-6 y los valores de presión arterial ([tabla 3](#)), se observó una correlación moderada, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = 0,489$ ;  $p < 0,05$ ) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = 0,518$ ;  $p < 0,05$ ).

En la [figura 2](#) se muestra la curva receptor operador para la precisión de la IL-6 para el diagnóstico de preeclampsia.



**Figura 1** Concentraciones de interleucina-6.

**Tabla 3** Correlaciones entre las concentraciones de interleucina-6 y presión arterial

	Correlación (r)	p
Presión arterial sistólica	0,489	<0,05
Presión arterial diastólica	0,518	<0,05

Un valor de corte de 30 pg/ml tienen una sensibilidad 68,9%, especificidad 76,1%, valor predictivo positivo 80,0% y valor predictivo negativo 64,0% con una exactitud diagnóstica de 72,5%.

## Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-6 en comparación con embarazadas normotensas sanas. Los hallazgos de esta investigación son similares a lo reportado por investigaciones previas<sup>15-19</sup>.

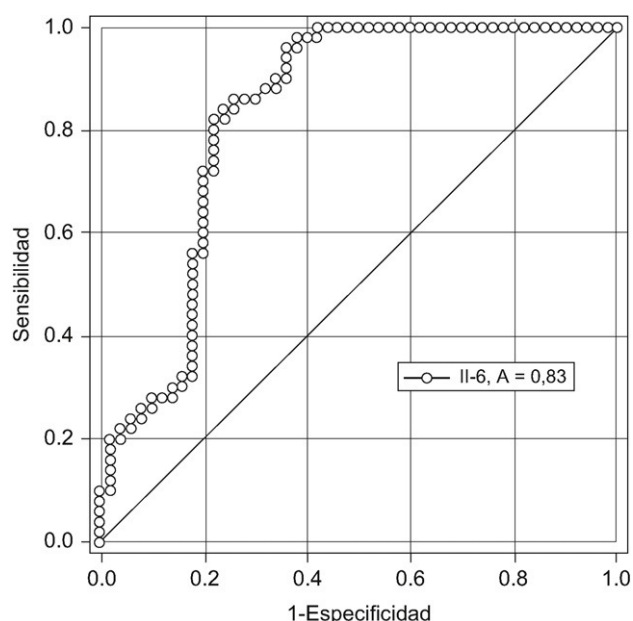
Aunque la patogénesis de la preeclampsia aún es desconocida, las causas inmunológicas e inflamatorias juegan un papel importante para la aparición de esta. La IL-6 y

**Tabla 1** Características generales

	Grupo A	Grupo B	P
	Preeclámpticas (n=50)	Controles (n=50)	
Edad materna, años	22,3 $\pm$ 2,6	21,3 $\pm$ 3,8	ns
Edad gestacional, semanas	36,9 $\pm$ 1,9	37,3 $\pm$ 2,0	ns
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,6 $\pm$ 1,7	27,5 $\pm$ 1,7	ns
Presión arterial sistólica, mm de Hg	148,6 $\pm$ 11,8	103,9 $\pm$ 6,8	<0,05
Presión arterial diastólica, mm de Hg	103,2 $\pm$ 8,1	73,5 $\pm$ 7,7	<0,05

**Tabla 2** Concentraciones de interleucina-6

	Grupo A	Grupo B	P
	Preeclámpticas (n=50)	Controles (n=50)	
Interleucina-6, pg/ml	31,4 $\pm$ 3,5	25,2 $\pm$ 5,7	<0,05



**Figura 2** Curva operador-receptor para interleucina-6 en el diagnóstico de preeclampsia.

otras citocinas son componentes importantes de la respuesta inmune y por lo tanto pueden participar en los aspectos inmunes de la fisiopatología. Las citocinas proinflamatorias parecen estar involucradas en los eventos celulares para establecer y mantener el embarazo<sup>20</sup>; sin embargo, su papel no ha sido bien definido.

Greer et al<sup>17</sup> reportaron concentraciones plasmáticas altas y los valores de IL-6 se correlacionaron positivamente con los de la molécula de adhesión de células vasculares. Esto último, junto a otros datos, puede interpretarse como testimonio del daño endotelial, en el que estaría involucrada la citokina. Vince et al<sup>18</sup> han encontrado valores plasmáticos altos, al igual que los de receptor soluble del FNT, con correlación positiva entre estos, y entre la IL-6 y el FNT-alfa. Las concentraciones más altas de las citocinas y del receptor, correspondieron a las pacientes con trombocitopenia.

La disfunción endotelial y el aumento de la permeabilidad son característicos de la fisiopatología de la preeclampsia. La IL-6 puede incrementar la permeabilidad de las células endoteliales cambiando la forma de las células y reordenando las fibras de actina intracelulares<sup>21,22</sup>. Puede disminuir la síntesis de prostaciclina inhibiendo la enzima ciclooxigenasa<sup>23</sup> e incrementa la relación tromboxano A2/prostaciclina, alteraciones descritas en la preeclampsia. También se puede observar estimulación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas<sup>21</sup>. Los radicales libres pueden inducir la síntesis de IL-6 en el endotelio, los cuales están implicados en la patogénesis de la preeclampsia, ya que causan daño endotelial, lo cual lleva a reducción de las síntesis de óxido nítrico y a la alteración del balance de las prostaglandinas<sup>24,25</sup>.

En la patogénesis de la aterosclerosis, los peróxidos lipídicos y el estrés oxidativo activan las células endoteliales a través de un mecanismo mediado por la NF-kappaB que lleva a incremento en la producción de IL-6, la cual está elevada en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica<sup>26</sup>. En el sistema de ese modelo, la IL-6 incrementa la producción de proteína C reactiva, la cual es un marcador de riesgo de

enfermedad cardíaca coronaria y que se ha demostrado que se eleva en las preeclámpticas<sup>27</sup>.

Se ha publicado sobre concentraciones elevadas de IL-6 e IL-8, durante el segundo trimestre, en el líquido amniótico de pacientes que después desarrollaron preeclampsia<sup>28</sup>. Igualmente, se han cuantificado las concentraciones de trombosmodulina en trofoblasto incubado con o sin adición de citocinas y se encontró que, posterior a la estimulación con FNT-alfa el cultivo presentaba cantidades significativamente bajas de IL-6. En grupos de pacientes con síndrome HELLP, se han observado concentraciones plasmáticas superiores en las 24 h siguientes al parto comparado con las embarazadas normales<sup>29</sup>, mientras que el FNT se elevó en las 24 h siguientes al parto en las preeclámpticas. Estas pacientes tuvieron incremento plasmático de la anafilotoxina C5a y del complejo D5b-9 del complemento, antes el parto y a las 24 h de este, en comparación con los controles.

En los eventos secuenciales que se presentan en un proceso inflamatorio, la IL-6 es una molécula que aparece después de la IL-1 y antes del FNT alfa, y estimula la secreción de la IL-8, un factor quimiotáctico y activador de neutrófilos, que amplifica la inflamación<sup>10,30</sup>.

La presente investigación también demostró la presencia de una correlación moderada positiva entre las concentraciones de IL-6 y los valores de presión arterial sistólica y diastólica. Las concentraciones se incrementan con el aumento de la presión arterial, una observación que ya ha sido previamente descrita, pero solo para la presión diastólica<sup>31</sup>.

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 superan a las Th2 debido a las diferencias en el número de células activas<sup>9</sup>. El hallazgo de esta investigación sugiere que la IL-6 domina en la respuesta inflamatoria en la preeclampsia, aunque esa respuesta no puede ser explicada exclusivamente por las modificaciones en el balance Th1/Th2.

Se concluye que las preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-6 al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Baumwell S, Karumanchi S. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract.* 2007;106:c72-81.
2. Takeuchi T, Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Otsubo Y, Araki T. Regulation of platelet aggregation *in vitro* by plasma adenosine in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51:36-9.
3. Benyo D, Smarason A, Redman C, Sims C, Conrad K. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2505-12.
4. Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97-110.
5. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Ekerfelt C, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy.* 2005;89:49-61.

6. Luppi P, Deloia J. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clin Immunol*. 2006;118:268–75.
7. Castell J, Andus T, Kunz D, Heinrich P. Interleukin-6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;557:87–99.
8. Bonnotte B, Olsson NO, Lorcerie B. Acute-phase reaction. *Rev Prat*. 2003;53:489–94.
9. 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.
10. Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Med Caracas*. 1999;107:505–16.
11. Erzen B, Sabovic M, Sebestjen M, Keber I, Poredos P. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients. *Cardiology*. 2007;107:111–6.
12. 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.
13. Jonsson Y, Ekerfelt C, Berg G, Nieminen K, Sharma S, Ernerudh J, et al. Systemic Th1/Th2 cytokine responses to paternal and vaccination antigens in preeclampsia: no differences compared with normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2004;51:302–10.
14. Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2005;54:30–7.
15. Jonsson Y, Rubè M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2006;70:83–91.
16. Casart Y, Tarrazzi K, Camejo M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-1beta and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:300–3.
17. Greer I, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara L. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: a mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol*. 1994;84:937–40.
18. Vince G, Starkey P, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman C. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:20–5.
19. Afshari J, Ghomian N, Shameli A, Shakeri M, Fahmidehkar M, Mahajer E, et al. Determination of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha concentrations in Iranian-Khorasanian patients with preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2005;5:14.
20. Marcinkiewicz J, Balchak S, Morrison L. The involvement of tumor necrosis factor-alpha (TNF) as an intraovarian regulator of oocyte apoptosis in the neonatal rat. *Front Biosci*. 2002;7:d1997–2005.
21. Seiler P, Plenz G, Deng M. The interleukin-6 cytokine system in embryonic development, embryo-maternal interactions and cardiogenesis. *Eur Cytokine Netw*. 2001;12:15–21.
22. Desai T, Leeper N, Hynes K, Gewertz B. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res*. 2002;104:118–23.
23. Maruo N, Morita I, Ishizaki Y, Murota S. Inhibitory effects of interleukin 6 on prostaglandin I2 production in cultured bovine vascular endothelial cells. *Arch Biochem Biophys*. 1992;292:600–4.
24. Ali M, Schlidt S, Chandel N, Hynes K, Schumacker P, Gewertz B. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. *Am J Physiol*. 1999;277:L1057–65.
25. Reyna E, Prieto M, Torres M, Reyna N, Mejías J. Metabolitos del óxido nítrico plasmático y niveles de peróxidos lipídicos en pacientes preeclámpticas antes y después del parto. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2002;62:89–92.
26. Soufi M, Sattler A, Maisch B, Schaefer J. Molecular mechanisms involved in atherosclerosis. *Herz*. 2002;27:637–48.
27. Bodnar L, Ness R, Markovic N, Roberts J. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*. 2005;15:475–82.
28. Heikkinen J, Möttönen M, Pulkki K, Lassila O, Alanen A. Cytokine levels in midtrimester amniotic fluid in normal pregnancy and in the prediction of pre-eclampsia. *Scand J Immunol*. 2001;53:310–4.
29. Haeger M, Unander M, Andersson B, Tarkowski A, Arnestad J, Bengtsson A. Increased release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in women with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75:695–701.
30. Uchida N, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Induction of pro-inflammatory cytokine gene expression and apoptosis in human chorion cells of fetal membranes by influenza virus infection: possible implications for maintenance and interruption of pregnancy during infection. *Med Sci Monit*. 2005;11:RA7–16.
31. Madazli R, Aydin S, Uludag S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:797–802.