

ORIGINAL

Concentraciones de interleucina-8 en preeclámpicas 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 Beloso», Hospital Central «Dr. Urquizaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

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

Disponible en Internet el 26 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Interleucina-8;
Preeclampsia;
Citokinas

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones de IL-8 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

Material y métodos: Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron a 50 pacientes preeclámpicas 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-8 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 ($p<0,05$). Las concentraciones de IL-8 fueron significativamente superiores en el grupo A ($54,8 \pm 13,6$ pg/ml) comparado con el grupo B ($33,6 \pm 6,3$ pg/ml, $p<0,05$) y se observó una correlación fuerte, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r=0,715$; $p<0,05$) y con los valores de presión arterial diastólica ($r=0,640$; $p<0,05$).

Conclusión: Las pacientes preeclámpicas presentaron concentraciones significativamente más altas de concentraciones de IL-8 al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

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

KEYWORDS

Interleukin-8;
Preeclampsia;
Cytokines

Interleukin-8 concentrations in preeclamptic and healthy normotensive pregnant patients

Abstract

Objective: To compare concentrations of interleukin-8 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-8 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 ($p<0.05$). Interleukin-8 concentrations were significantly higher in group A (54.8 ± 13.6 pg/ml) than in group B (33.6 ± 6.3 pg/ml, $p<0.05$) and there was a strong, positive and significant correlation with values of systolic blood pressure ($r=0.715$; $p<0.05$) and diastolic blood pressure ($r=0.640$; $p<0.05$).

Conclusion: Interleukin-8 concentrations were significantly higher in preeclamptic patients than in healthy normotensive pregnant women.

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

Introducción

La preeclampsia es una enfermedad común del embarazo en humanos y es la principal causa de morbimortalidad materna y fetal¹. La invasión trofoblástica inadecuada e incompleta y la posterior deficiencia en la remodelación de las arterias espirales está asociada con la preeclampsia. Numerosas teorías de los mecanismos fisiopatológicos han sido propuestas hasta la actualidad pero aún no se conoce una teoría que unifique todas estas alteraciones².

Diferentes investigaciones han estudiado la capacidad de los monocitos circulantes maternos para producir citokinas proinflamatorias en las preeclámpicas y los informes sobre la alta síntesis intracelular espontánea indican, que los monocitos en la circulación materna representan una fuente de citokinas inflamatorias durante la preeclampsia^{2,3}. La alteración del sistema inmune es el hallazgo central en la respuesta inflamatoria generalizada materna en la preeclampsia³. Las citokinas son los mensajeros para la regulación de la cascada de inflamación, con el factor de necrosis tumoral, la IL 1 β , la IL-6 y la IL-8 trabajando en forma sinérgica. Aunque demostraron que ocurre activación de los neutrófilos en diferentes patologías, y en especial la preeclampsia, el mecanismo subyacente de esta activación aún no está claro⁴. Las citokinas pueden disparar la activación de los neutrófilos, expresión del factor de von Willebrand y la adhesión celular al endotelio lo cual lleva a la lesión endotelial.

La IL-8 es el miembro mejor caracterizado del grupo de las quimocinas, o citokinas quimiotácticas. Se le describió inicialmente como péptido activador de neutrófilos 1⁵. Se produce principalmente en los macrófagos, neutrófilos, células *natural killer* y los tejidos de la interfase materno fetal. A diferencia de otras citokinas, de producción y acción rápida, la expresión del ARN mensajero de la IL-8 en los monocitos de los tejidos inflamados, persiste hasta por 24 h. Su principal efecto parece ser mantener un flujo continuo de neutrófilos hacia el tejido, tiende a mantener la respuesta inflamatoria y contribuye a la producción de prostaglandinas como un mediador secundario^{6,7}.

Existen informes conflictivos sobre las concentraciones de IL-8 en la preeclampsia. Koçyigit et al⁸ reportaron incrementos en las concentraciones de IL-6, pero concentraciones normales de IL-8 en la preeclampsia, mientras que Olusi et al⁹ encontraron concentraciones significativamente mas

baja de esta sustancia en las preeclámpicas que en las embarazadas normales.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de IL-8 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

Material y métodos

Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron 50 pacientes preeclámpicas 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 el metabolismo de la IL-8.

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 °C. Se utilizó una prueba de inmunoabsorción ligada a enzima para la medición cuantitativa de la IL-8 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 4 pg/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 9%.

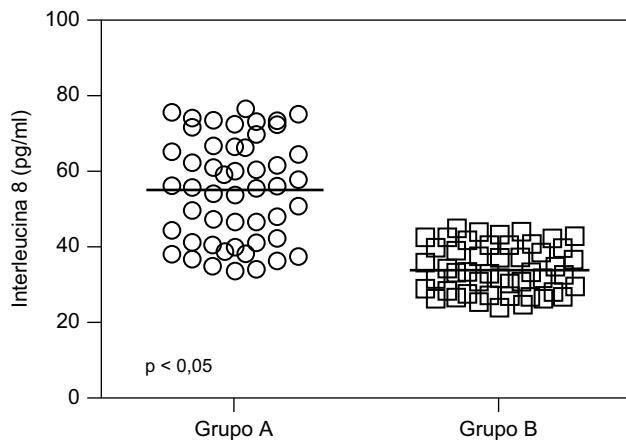
Los valores obtenidos se presentaron como promedio \pm desviación estándar. La prueba t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y comparar las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre la IL-8 y la presión

Tabla 1 Características generales

	Grupo A	Grupo B	P
	Preeclámpicas (n=50)	Controles (n=50)	
Edad materna, años	22,3±2,6	21,3±3,8	ns
Edad gestacional, semanas	36,9±1,9	37,3±2,0	ns
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,6±1,7	27,5±1,7	ns
Presión arterial sistólica, 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-8

	Grupo A	Grupo B	P
	Preeclámpicas (n=50)	Controles (n=50)	
Interleucina-8, ng/ml	54,8±13,6	33,6±6,3	<0,05

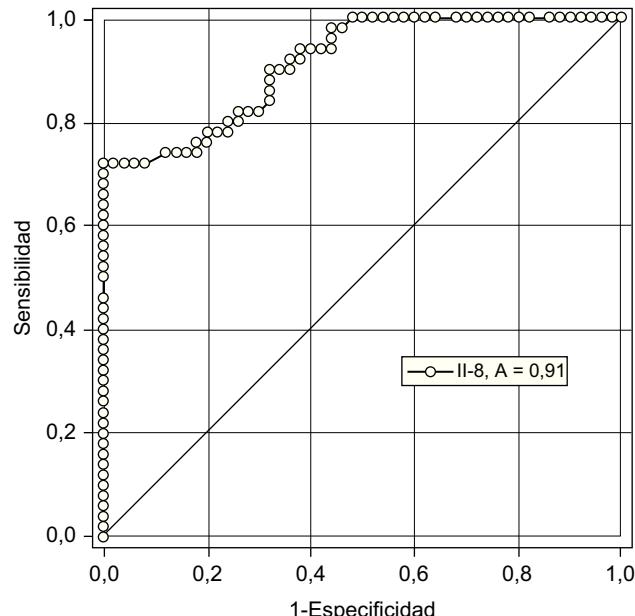
**Figura 1** Concentraciones de interleucina-8.

arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la IL-8 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 ($p=ns$). 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-8. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes en el grupo de estudio ($54,8\pm13,6$ pg/ml) y las pacientes del grupo control ($33,6\pm6,3$ pg/ml; $p<0,05$) (fig. 1).

**Figura 2** Curva operador-receptor para interleucina-8 en el diagnóstico de preeclampsia.

Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-8 y los valores de presión arterial (**tabla 3**), se observó una correlación débil, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r=0,715$; $p<0,05$) y con los valores de presión arterial diastólica ($r=0,640$; $p<0,05$).

En la **figura 2** se muestra la curva receptor operador para la precisión de la IL-8 para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de corte de 41,5 pg/ml tienen una sensibilidad

Tabla 3 Correlaciones entre las concentraciones de interleucina-8 y presión arterial

	Correlación (r)	P
Presión arterial sistólica	0,715	<0,05
Presión arterial diastólica	0,640	<0,05

76,3%, especificidad 77,1%, valor predictivo positivo 84,0% y valor predictivo negativo 67,5% con una exactitud diagnóstica de 76,6%.

Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente mas altas de IL-8 en comparación con embarazadas normotensas sanas. La presencia de altas concentraciones de IL-8 en las preeclámpicas sugiere una afección sistémica o por lo menos sugiere una patogénesis inmune de la enfermedad.

El tejido placentario produce una variedad de citokinas y hormonas que son esenciales para la regulación de la unidad feto-materna mediante la regulación de los sistemas inmunes, reproductivos y endocrinos. La red de citokinas sintetizadas localmente no solo controla la respuesta inmune materna contra el tejido alogénico, sino que también promueve el desarrollo placentario regulando la angiogénesis y la remodelación, crecimiento y diferenciación de las células vasculares⁷. Estos hallazgos también pueden ser observados en otras complicaciones obstétricas como aborto espontáneo recurrente, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta y muerte fetal. Aparentemente, entidades clínicas dispares, pueden tener una etiología común en la respuesta inmune, que incluye inflamación subclínica local del lecho placentario y sistémica (en la preeclampsia) en la circulación materna¹⁰.

La IL-8 es una quimiocina inflamatoria que se produce localmente en respuesta a la lesión tisular, llevando principalmente a la selección y activación de los neutrófilos¹¹. Igualmente, se ha observado la presencia de esta citokina y sus receptores, CXCR1 y CXCR2, en las células endoteliales¹², demostrando que juega un papel importante en la proliferación celular^{13,14}. Concentraciones elevadas de IL-8 han sido reportadas en varias enfermedades inflamatorias sistémicas. El hallazgo de la presente investigación de concentraciones diferentes de IL-8 entre embarazadas normales y preeclámpicas son similares a lo reportado por investigaciones previas¹⁵⁻¹⁷, lo cual refuerza el papel de la IL-8 en la respuesta inflamatoria a la preeclampsia.

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 citokinas tipo Th1 superan a las Th2 debido a las diferencias en el número de células activas¹⁸. El hallazgo de esta investigación sugiere que la IL-8 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 ha reportado que en la preeclampsia existe una importante activación de los neutrófilos circulantes¹⁹. Esta activación está ligada a diferentes tipos de daño vascular. Se ha descrito que los gránulos de estos leucocitos liberan una serie de sustancias o mediadores como la elastasa, una proteasa capaz de ocasionar destrucción de las células endoteliales²⁰. El número de neutrófilos deciduales y la cantidad de elastasa aumentan en la preeclampsia con respecto a embarazos no complicados, aunque en la placenta y decidua normales hay cierto grado de acumulación de neutrófilos y de activación celular⁵. La cantidad de elastasa

decidual se correlaciona positivamente con los niveles sanguíneos de uratos, un reconocido indicador de severidad en la enfermedad²¹. Esto habla de la importancia de la activación de los neutrófilos en la fisiopatología de la preeclampsia, un proceso ligado, según algunos investigadores, a la secreción de ciertas citokinas, entre ella la IL-8⁷.

Kauma et al²² encontraron elevadas concentraciones de IL-8 y la proteína 1 de quimioatracción de monocitos en preeclámpicas comparado con embarazadas normales. Aunque las células endoteliales vasculares activadas son probablemente responsables de esta elevación, otras potenciales fuentes de esta citokina durante el embarazo son la placenta, la decidua materna y los leucocitos circulantes²³. Uno de los mecanismos potenciales por el cual se observa en la producción de IL-8 es a través de la peroxidación lipídica sobre el factor B de transcripción nuclear²⁴. También es posible que otros factores no identificados presente en el plasma de las preeclámpicas produzca incremento de la peroxidación lipídica y pueda estimular la producción de IL-8 por las células endoteliales vasculares.

Se concluye que las preeclámpicas presentaron concentraciones significativamente mas altas de IL-8 al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sibai B. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol.* 2006;30:16-9.
2. Schießl B. Inflammatory response in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;28:210-9.
3. Luppi P, Deloia J. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clin Immunol.* 2006;118:268-75.
4. Hulstein J, van Runnard Heimel P, Franx A, Lenting P, Bruinse H, Silence K, et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2569-75.
5. Van den Steen P, Proost P, Wuyts A, Van Damme J, Opdenakker G. Neutrophil gelatinase B potentiates interleukin-8 tenfold by aminoterminal processing, whereas it degrades CTAP-III, PF-4, and GRO-alpha and leaves RANTES and MCP-2 intact. *Blood.* 2000;96:2673-81.
6. Dudley D, Trautman M, Mitchell M. Inflammatory mediators regulate interleukin-8 production by cultured gestational tissues: evidence for a cytokine network at the chorio-decidua interface. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:404-10.
7. Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Med Caracas.* 1999;107:505-16.
8. Koçyigit Y, Atamer Y, Atamer A, Tuzcu A, Akkus Z. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19:267-73.
9. Olusi S, Diejomaoh M, Omu A, Abdulaziz A, Prabha K, George S. Interleukins in preeclampsia. *Ann Saudi Med.* 2000;20:4-7.
10. Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97-110.
11. Mukaida N, Harada A, Matsushima K. Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1),

- chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9:9–23.
12. Salcedo R, Ponce M, Young H, Wasserman K, Ward J, Kleinman H, et al. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression. *Blood.* 2000;96:34–40.
 13. Yoshida S, Ono M, Shono T, Izumi H, Ishibashi T, Suzuki H, et al. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol.* 1997;17:4015–23.
 14. Li A, Dubey S, Varney M, Dave B, Singh R. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol.* 2003;170:3369–76.
 15. Velzing-Aarts F, Muskiet F, van der Dijs F, Duits A. High serum interleukin-8 levels in afro-caribbean women with pre-eclampsia. Relations with tumor necrosis factor-alpha, duffy negative phenotype and von Willebrand factor. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48:319–22.
 16. Sharma A, Satyam A, Sharma J. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* 2007;58:21–30.
 17. Jonsson Y, Rubèr 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.
 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. Wieczorek A, Wilczyski J, Malinowski A, Lewkowicz P, Banasik M, Tchórzewski H, et al. Parameters of peripheral whole blood neutrophil activity in women with pregnancy induced hypertension. *Ginekol Pol.* 2001;72:1222–7.
 20. Dinauer M. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol.* 2007;412:489–504.
 21. Morita H, Mizutori M, Takeuchi K, Motoyama S, Maruo T. Abundant expression of platelet-derived growth factor in spiral arteries in decidua associated with pregnancy-induced hypertension and its relevance to atherosclerosis. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:271–6.
 22. Kauma S, Takacs P, Scordalakes C, Walsh S, Green K, Peng T. Increased endothelial monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002;100:706–14.
 23. Denison F, Kelly R, Calder A. Differential secretion of chemokines from peripheral blood in pregnant compared with non-pregnant women. *J Reprod Immunol.* 1997;34:225–40.
 24. Collins T, Read M, Neish A, Whitley M, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J.* 1995;9:899–909.