

## Original

# Concentraciones de interleucina-18 en preeclámpicas y embarazadas normotensas sanas

**Eduardo Reyna-Villasmil\*, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar y Jhoan Aragón-Charris**

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquizaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 30 de marzo de 2011

Aceptado el 24 de mayo de 2011

*Palabras clave:*

Interleucina-18

Preeclampsia

Embarazo

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar las concentraciones de interleucina-18 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

**Método:** Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron 50 pacientes preeclámpicas como los casos (grupo A) y un grupo control seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares al grupo de estudio que consistió en 50 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Las muestras de sangre se recogieron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo B para determinar las concentraciones de interleucina-18.

**Resultados:** No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, edad gestacional e índice de masa corporal en el momento de la toma de la muestra ( $p = ns$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de interleucina-18 entre las pacientes en el grupo de estudio (grupo A;  $38,6 \pm 6,5$  pg/ml) y las pacientes del grupo control (grupo B;  $32,2 \pm 8,5$  pg/ml;  $p < 0,05$ ). Se observó una correlación moderada, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = 0,341$ ;  $p < 0,05$ ) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = 0,408$ ;  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Las preeclámpicas presentaron concentraciones significativamente más altas de interleucina-18 al compararlas con embarazadas normotensas sanas.

© 2011 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Interleukin-18 concentrations in pre-eclampsia and healthy normotensive pregnant patients

### ABSTRACT

**Objective:** To compare concentrations of interleukin-18 in pre-eclampsia patients and healthy normotensive pregnant women.

**Method:** A total of 100 patients were selected. Fifty pre-eclamptic patients were selected as cases (group A) and a control group selected by having the same age and body mass index to study group, consisting of 50 healthy normotensive pregnant women. Blood samples

**Keywords:**  
Interleukin-18  
Pre-eclampsia  
Pregnancy

\* Autor para correspondencia.

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

were collected in all patients before labour and immediately after diagnosis in group B to determine interleukin-18 concentrations.

**Results:** There were no significant differences in relation to maternal age, gestation age and body mass index at the time of taking the sample ( $P = ns$ ). There was a statistically significant difference in interleukin-18 concentrations between patients in cases group (group A;  $38.6 \pm 6.5 \text{ pg/ml}$ ) and patients in control group (group B;  $32.2 \pm 8.5 \text{ pg/ml}$ ;  $P < .05$ ). There was a moderate, positive and significant correlation with systolic blood pressure values ( $r = 0.341$ ;  $P < .05$ ) and with diastolic blood pressure values ( $r = 0.408$ ;  $P < .05$ ).

**Conclusions:** Pre-eclampsia patients had significantly higher concentrations of interleukin-18 when compared with healthy normotensive pregnant women.

© 2011 Sociedad Española de Inmunología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La preeclampsia, una complicación específica del embarazo que ocurre durante la segunda mitad de este, está caracterizada por la presencia de hipertensión y proteinuria. Además, es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal<sup>1</sup>. A pesar de los grandes esfuerzos para establecer los mecanismos y moléculas que inducen la preeclampsia, no se ha identificado ningún factor específico<sup>2</sup>. La isquemia placentaria y el daño endotelial han sido considerados eventos clave en la fisiopatología del síndrome; sin embargo, los mediadores que llevan a estos daños aún no han sido completamente estudiados<sup>3,4</sup>.

La naturaleza y cantidad de las sustancias inmunorreguladoras presentes en el suero materno pueden ser parcialmente responsables de la regulación in vivo de las condiciones asociadas a la preeclampsia. Determinar las alteraciones de las citoquinas en el suero de las preeclámpicas sería de interés y permitiría mejorar el entendimiento de la etiología y patogénesis de la preeclampsia<sup>1,5,6</sup>.

La interleucina (IL)-18 es una citoquina proinflamatoria que es principalmente sintetizada por los macrófagos y monocitos. Se considera que tiene cualidades pleitróficas tanto en la regulación de las respuestas inmunes (innatas y adquiridas) como en la estimulación de la inmunidad Th1<sup>7,8</sup>. Potencia los procesos inflamatorios estimulando la producción de interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e IL-1 beta, por lo que tiene la capacidad de promover la formación de placas ateroscleróticas<sup>9</sup>. Se encuentra presente en la interfase materno-fetal y se expresa en la decidua y el corion<sup>10,11</sup>. Las concentraciones de IL-18 están marcadamente elevadas en el embarazo normal y están aún más elevadas durante el parto y en algunas complicaciones obstétricas<sup>12,13</sup>. Se ha propuesto un papel clave para la IL-18 en el embarazo, inicio del parto y complicaciones obstétricas, pero los cambios en las concentraciones séricas en pacientes preeclámpicas presentan resultados contradictorios<sup>13,14</sup>.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de IL-18 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

## Método

Se seleccionó a un total de 100 pacientes: se incluyó a 50 pacientes preeclámpicas en el grupo de 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 mmHg o más, o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más, confirmadas 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 IL-18.

Las muestras de sangre (10 ml) se recogieron 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 1.000 g por 15 minutos a los 60 minutos de tomada la muestra y almacenadas con posterioridad a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Se utilizó una prueba de inmunoabsorción ligada a enzima para la medición cuantitativa de la IL-18 en cada muestra. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las 2 fue el resultado final. La sensibilidad fue de 12 pg/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 6 y del 10%, respectivamente.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar. La prueba de la t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y para comparar las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre la IL-18 y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la IL-18 para el diagnóstico de preeclampsia se presenta en función de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la precisión. Se utilizó el análisis operador-receptor 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

**Tabla 1 – Características generales**

|  | Grupo A,<br>preeclámpicas<br>(n=50) | Grupo B, controles<br>(n=50) | p      |
|--|-------------------------------------|------------------------------|--------|
| Edad materna, años                         | 22,3 ± 2,6                          | 21,3 ± 3,8                   | ns     |
| Edad gestacional, semanas                  | 36,9 ± 1,9                          | 37,3 ± 2,0                   | ns     |
| Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup> | 27,6 ± 1,7                          | 27,5 ± 1,7                   | ns     |
| Presión arterial sistólica, mmHg           | 148,6 ± 11,8                        | 103,9 ± 6,8                  | < 0,05 |
| Presión arterial diastólica, mmHg          | 103,2 ± 8,1                         | 73,5 ± 7,7                   | < 0,05 |

**Tabla 2 – Concentraciones de interleucina-18**

|                        | Grupo A,<br>preeclámpicas<br>(n=50) | Grupo B,<br>controles<br>(n=50) | p      |
|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------|
| Interleucina-18, pg/ml | 38,6 ± 6,5                          | 32,2 ± 8,5                      | < 0,05 |

significativas con relación a la edad materna, la edad gestacional y el índice de masa corporal en el 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-18. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes del grupo A (38,6 ± 6,5 pg/ml) y las pacientes del grupo B (32,2 ± 8,5 pg/ml; p<0,05). Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-18 y los valores de presión arterial (tabla 3) se observó una correlación moderada, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r=0,341$ ; p<0,05) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r=0,408$ ; p<0,05).

En la figura 1 se muestra la curva operador-receptor para la precisión de la IL-18 para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de corte de 34 pg/ml presentó un valor por debajo de la curva de 0,71 y tiene una sensibilidad del 61,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 48,5-73,4), una especificidad del 65,8% (IC del 95%, 51,3-80,3), un valor predictivo positivo del 72,0% (IC del 95%, 59,5-84,4) y un valor predictivo negativo del 54,0% (IC del 95%, 40,1-67,8) con una exactitud diagnóstica del 63,4%.

## Discusión

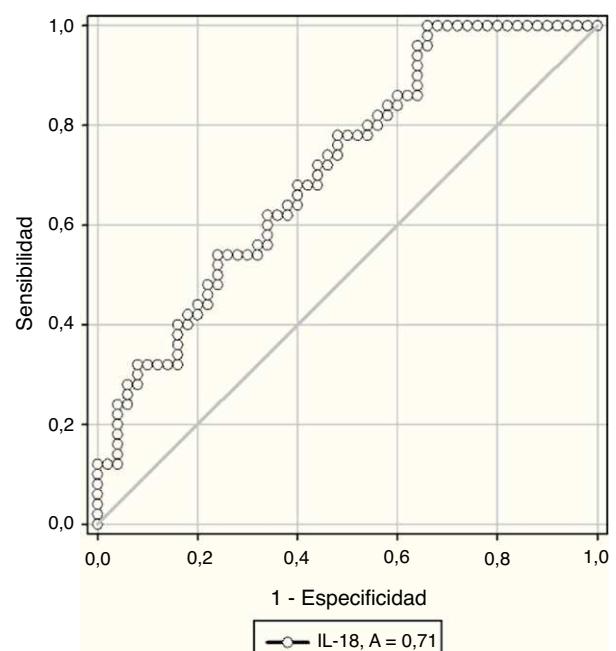
En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-18 en comparación con embarazadas normotensas sanas. Los hallazgos de esta investigación suministran evidencia que apoya la hipótesis de una respuesta inflamatoria excesiva e implica que la IL-18 puede jugar un papel en la preeclampsia<sup>12-15</sup>.

**Tabla 3 – Correlaciones entre las concentraciones de interleucina-18 y la presión arterial**

|                             | Correlación (r) | p      |
|-----------------------------|-----------------|--------|
| Presión arterial sistólica  | 0,341           | < 0,05 |
| Presión arterial diastólica | 0,408           | < 0,05 |

La IL-18 es una citoquina clave, la cual regula el balance Th1/Th2, ya que sola puede inducir la inmunidad Th2 y actúa sinergísticamente con la IL-12 para promover el desarrollo de la inmunidad Th1<sup>16</sup>. Se han descrito las funciones de la IL-18 en numerosas enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide, diabetes mellitus no insulinodependiente y enfermedades pulmonares<sup>17</sup>.

Al igual que los resultados en la presente investigación, Huang et al.<sup>14</sup> reportaron elevación de las concentraciones séricas de IL-18 en pacientes con preeclampsia. También encontraron altas concentraciones en la placenta, lo cual puede contribuir a la elevación de las concentraciones séricas. Seol et al.<sup>18</sup> también reportaron un aumento en las concentraciones de IL-18 en las pacientes con preeclampsia al compararlas con embarazadas normotensas. Sin embargo, estos investigadores no encontraron diferencias en las concentraciones entre los pacientes con diferentes grados de proteinuria. Por otra parte, Roland et al.<sup>19</sup> reportaron concentraciones de IL-18 más bajas en las preeclámpicas que en los controles, mientras que Adams et al.<sup>15</sup> encontraron concentraciones más bajas en las preeclámpicas que en los controles, pero después de excluir a las pacientes que recibieron hidralazina o dexametasona, las concentraciones en las preeclámpicas fueron similares a las de los controles. Sin

**Figura 1 – Curva operador-receptor de interleucina-18 para el diagnóstico de preeclampsia.**

embargo, los autores no reportaron si las concentraciones de IL-18 eran diferentes entre las preeclámpicas que recibieron esteroides y aquellas que no, y la dosis y duración del tratamiento. El incremento en las concentraciones apoya la propuesta de una respuesta inflamatoria excesiva en el embarazo y sus complicaciones<sup>12,13,15</sup>.

En la preeclampsia se produce un cambio en la secreción de citoquinas, observándose un aumento de la producción de IL-12 e IL-18, produciendo un perfil predominante de inmunidad Th1, pero también se puede estimular la inmunidad Th2 en ausencia de IL-12<sup>16</sup>. Las producciones de factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma y factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos están igualmente aumentadas en respuesta al incremento de estas dos interleucinas<sup>20-22</sup>. Estas citoquinas probablemente contribuyen a la inflamación y disfunción endotelial excesiva observada en la preeclampsia.

Diferentes investigaciones indican que la IL-18 se expresa en sitios de inflamación crónica, ya que regula en forma positiva la ciclooxygenasa 2, la sintetasa inducible de óxido nítrico y las moléculas de adhesión<sup>20,21</sup>. Se ha propuesto que la respuesta inflamatoria intravascular excesiva es la causa de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia<sup>4</sup>, por lo que la elevación de la secreción de la IL-18 en la preeclampsia podría contribuir a la respuesta inflamatoria.

La IL-18 puede actuar directa y/o indirectamente en el inicio y desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Potencia la expresión de proteína 1 quimioatrayente de monocitos y también incrementa la expresión de moléculas de adhesión como la molécula 1 de adhesión intercelular y la molécula 1 de adhesión celular vascular por las células endoteliales<sup>23,24</sup>, lo cual puede facilitar la entrada de células inflamatorias. Por otra parte, la IL-18 por sí misma tiene el potencial de inducir la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión en forma independiente<sup>25</sup>. También se ha reportado que la expresión de los genes de la IL-18 puede ser inducida por otras citoquinas proinflamatorias y por lipopolisacáridos<sup>16</sup>.

Las diferencias en las concentraciones de IL-18 de esta investigación con respecto a otras previas pueden ser explicadas por los diferentes reactivos utilizados, el uso de algún medicamento en otros estudios y las diferencias en las poblaciones estudiadas. De forma adicional no se puede excluir algún problema en la selección de las pacientes. Esto último se trató de limitar seleccionando pacientes primigestas que no recibieron tratamiento previo. Sin embargo, se debe considerar que el tamaño de la muestra de esta investigación es pequeño.

Las elevaciones en las concentraciones de IL-18 son posiblemente debidas a la activación de los monocitos y los macrófagos como resultado de una respuesta materna exagerada a los restos placentarios. Esta, junto con otras citoquinas proinflamatorias, formas reactivas de oxígeno y enzimas liberadas por células activadas, podrían estar entre los mediadores que llevan a la disfunción endotelial y, por lo tanto, pudieran estar asociadas con la patogénesis de la preeclampsia<sup>14</sup>.

Se concluye que las preeclámpicas presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-18 al compararlas con embarazadas normotensas sanas.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97-110.
2. Chandiramani M, Shennan A. Hypertensive disorders of pregnancy: a UK-based perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20:96-101.
3. Sankaralingam S, Arenas I, Lalu M, Davidge S. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8:1-20.
4. Roberts J, Hubel C. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;30 Suppl A:S32-7.
5. Sargent I, Borzychowski A, Redman C. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online.* 2006;13:680-6.
6. 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.
7. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature.* 1995;378:88-91.
8. Lédee N, Dubanchet S, Oger P, Meynant C, Lombroso R, Ville Y, et al. Uterine receptivity and cytokines: new concepts and new applications. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64:138-43.
9. Pejnovic N, Vratimos A, Lee SH, Popadic D, Takeda K, Akira S, et al. Increased atherosclerotic lesions and Th17 in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice fed high-fat diet. *Mol Immunol.* 2009;47:37-45.
10. Menon R, Lombardi S, Fortunato S. IL-18, a product of choriodecidua cells, increases during premature rupture of membranes but fails to turn on the Fas-FasL-mediated apoptosis pathway. *J Assist Reprod Genet.* 2001;18:276-84.
11. Tokmadžić VS, Tsuji Y, Bogović T, Laskarin G, Cupurdija K, Strbo N, et al. IL-18 is present at the maternal-fetal interface and enhances cytotoxic activity of decidual lymphocytes. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48:191-200.
12. Pacora P, Romero R, Maymon E, Gervasi M, Gomez R, Edwin S, et al. Participation of the novel cytokine interleukin 18 in the host response to intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1138-43.
13. Ida A, Tsuji Y, Muranaka J, Kanazawa R, Nakata Y, Adachi S, et al. IL-18 in pregnancy: the elevation of IL-18 in maternal peripheral blood during labour and complicated pregnancies. *J Reprod Immunol.* 2000;47:65-74.
14. Huang X, Huang H, Dong M, Yao Q, Wang H. Serum and placental interleukin-18 are elevated in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2005;65:77-87.
15. Adams K, Mandel L, Guthrie K, Atkinson M. Interleukin-18 in the plasma of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1234-7.
16. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12:53-72.
17. Gracie J, Robertson S, McInnes I. Interleukin-18. *J Leukoc Biol.* 2003;73:213-24.
18. Seol H, Lee E, Jung S, Jeong N, Lim J, Park S, et al. Serum levels of YKL-40 and interleukin-18 and their relationship to

- disease severity in patients with preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2009;79:183-7.
19. Roland L, Gagné A, Bélanger M, Boutet M, Julien P, Bilodeau J. Plasma interleukin-18 (IL-18) levels are correlated with antioxidant vitamin coenzyme Q(10) in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:360-6.
20. Carroll H, Paunovic V, Gadina M. Signalling, inflammation and arthritis: Crossed signals: the role of interleukin-15 and -18 in autoimmunity. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1269-77.
21. Dai S, Shan Z, Xu H, Nishioka K. Cellular targets of interleukin-18 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1411-8.
22. Dinarello C. Interleukin-18, a proinflammatory cytokine. *Eur Cytokine Netw.* 2000;11:483-6.
23. Baran D, Vendeville B, Ogbonn M, Katz N. Cell adhesion molecule expression in murine lupus-like nephritis induced by lipopolysaccharide. *Nephron.* 2000;84:167-76.
24. Vielhauer V, Anders H. Chemokines and chemokine receptors as therapeutic targets in chronic kidney disease. *Front Biosci (Schol Ed).* 2009;1:1-12.
25. Yoshida A, Takahashi H, Nishibori M, Iwagaki H, Yoshino T, Morichika T, et al. IL-18-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 in human monocytes: involvement in IL-12 and IFN-gamma production in PBMC. *Cell Immunol.* 2001;210:106-15.