

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Concentraciones de interleucina-17 en pacientes preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas

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

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

Recibido el 15 de junio de 2011; aceptado el 25 de julio de 2011

Accesible en línea el 9 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Embarazo;
Interleucina-17;
Preeclampsia

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones de interleucina-17 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

Método: Se seleccionó a un total de 100 pacientes. Se incluyó a 50 pacientes preeclámpticas como grupo de estudio (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 recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo A para determinar las concentraciones de interleucina-17.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, la edad gestacional y el índice de masa corporal al momento de la toma de la muestra ($p = NS$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativa en las concentraciones de interleucina-17 entre las pacientes en el grupo de estudio (grupo A; $6,0 \pm 0,9$ pg/ml) y las pacientes del grupo control (grupo B; $3,9 \pm 1,0$ pg/ml; $p < 0,05$). Se observó una correlación significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r = 0,232$; $p < 0,05$) y con los valores de presión arterial diastólica ($r = 0,181$; $p < 0,05$) en las pacientes del grupo A.

Conclusiones: Las pacientes preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más altas de interleucina-17 al compararlas con embarazadas normotensas sanas.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Interleukin-17;
Preeclampsia;
Pregnancy

Interleukin-17 concentrations in preeclamptic and healthy normotensive pregnant women

Abstract

Objective: To compare concentrations of interleukin-17 in preeclamptic and healthy normotensive pregnant women.

* Autor para correspondencia.

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

Method: A total of 100 patients were selected. Fifty preeclamptic patients were selected as the study group (group A) and 50 healthy normotensive pregnant women, with a similar age and body mass index as the study group, were selected as controls (group B). To determine interleukin-17 concentrations, blood samples were collected in all patients before labor and immediately after diagnosis in group A.

Results: There were no significant differences in relation to maternal age, gestational age or body mass index at sample extraction ($p = ns$). Statistically significant differences were found in interleukin-17 concentrations between patients in the study group (group A; 6.0 ± 0.9 pg/ml) and patients in the control group (group B; 3.9 ± 1.0 pg/ml; $p < 0.05$). There was a significant correlation with values of systolic blood pressure ($r = 0.232$; $p < 0.05$) and diastolic blood pressure ($r = 0.181$; $p < 0.05$) in group A.

Conclusions: Interleukin-17 values were significantly higher in preeclamptic patients than in healthy normotensive pregnant women.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia es un síndrome relativamente común e impredecible en su aparición y progresión. No existe tratamiento excepto la culminación del embarazo y es una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y fetal¹. Se ha estimado que afecta del 3 al 8% de todas las nulíparas². A pesar de las mejoras en el cuidado prenatal y los grandes esfuerzos para identificar los mecanismos y las moléculas que inducen la aparición del síndrome, no se ha identificado algún factor etiológico específico. Se considera que es el resultado de la combinación de factores inmunológicos, ambientales y genéticos que llevan a la alteración de la invasión trofoblástica normal y de la remodelación de las arterias espirales^{3,4}.

Los diferentes hallazgos epidemiológicos apuntan hacia la etiología inmunitaria de la preeclampsia. Existe una creciente evidencia que el embarazo es un estado proinflamatorio y que la preeclampsia es una exageración de esta respuesta^{1,5}. Los resultados de investigaciones clínicas y experimentales han demostrado que el aumento en la respuesta inflamatoria relacionada a la inmunidad Th1 y la disminución en la respuesta antiinflamatoria de las citocinas Th2 están asociados a la aparición de enfermedades cardiovasculares y la preeclampsia⁶⁻⁸.

La interleucina (IL)-17, el miembro prototipo de una emergente familia de citocinas, es una citocina proinflamatoria, producida por un subtipo de células T efectoras, denominadas Th17⁹. Recientemente se ha descubierto que también es producida por monocitos, neutrófilos, basófilos y mastocitos^{10,11}. Esta IL regula la producción de varias citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-1 beta por las células estromales-macrófagos y la producción del factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos¹². Se ha reportado en diferentes estudios el papel de la IL-17 en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias¹³; sin embargo, su participación en la patogénesis de la preeclampsia aún no ha sido adecuadamente investigada.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de IL-17 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

Método

Se seleccionó a un total de 100 pacientes. Se incluyó a 50 pacientes preeclámpticas como grupo de estudio (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 sin factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión durante el embarazo (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, 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 IL-17.

Las muestras de sangre (10 ml) se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo A de la vena antecubital y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente, fueron centrifugadas a 1.000 g por 15 min a los 60 min de tomada la muestra y almacenadas con posterioridad a -80°C . Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de la IL-17 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 2 pg/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 6%.

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-17 y la presión arterial sistólica y diastólica en el grupo de pacientes preeclámpticas se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la IL-17 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](#). De las 50 pacientes del grupo A, 39 de ellas (78,0%) fueron catalogadas como preeclámpsicas leves y 11 como preeclámpsicas graves (22,0%). No se encontraron diferencias significativas con relación con la edad materna, la edad gestacional y el 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 ($p < 0,05$).

Valores promedio de IL-17: se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes en el grupo A ($6,0 \pm 0,9$ pg/ml) y las pacientes del grupo B ($3,9 \pm 1,0$ pg/ml; $p < 0,05$). Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-17 y los valores de presión arterial en las pacientes preeclámpsicas, se observó una correlación significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r = 0,232$; $p < 0,05$) y con los valores de presión arterial diastólica ($r = 0,181$; $p < 0,05$).

En la [figura 1](#) se muestra la curva operador-receptor para la precisión de la IL-17 para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de corte de 5 pg/ml presentó un valor por debajo de la curva de 0,93 y tiene una sensibilidad del 80,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 69,9-91,1), especificidad del 82,0% (IC del 95%, 71,4-92,7), valor predictivo positivo del 81,6% (IC del 95%, 70,7-92,4) y valor predictivo negativo del 80,3% (IC del 95%, 69,5-91,2) con una exactitud diagnóstica del 81,0%.

Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-17 en comparación con embarazadas normotensas sanas. Los hallazgos de esta investigación aportan evidencia de que esta IL está asociada con la preeclampsia. Estudios previos han enfatizado la importancia de la producción de IL-17 en la inducción de inflamación¹⁴.

Saito et al.¹⁵ han propuesto que la teoría de inflamación crónica, disfunción endotelial, alteración de la angiogénesis

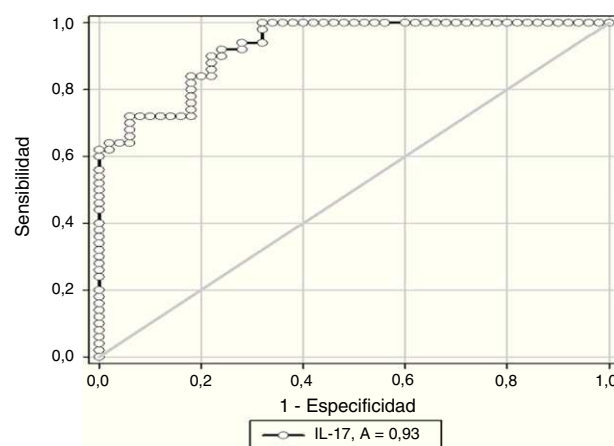


Figura 1 Curva operador-receptor para interleucina-17 para el diagnóstico de preeclampsia.

y alteraciones de la inmunomodulación en la fisiopatología de la preeclampsia pueden estar relacionadas con alteraciones en la diferenciación de las células T reguladoras y las células Th17. En la preeclampsia, diferentes moléculas producidas por las células endoteliales y el sincitiotrofoblasto pueden alterar la diferenciación de las células T reguladoras y la angiogénesis. Más aún, la producción de IL-1 beta e IL-6 por las células dendríticas y los monocitos puede promover la diferenciación de células T en células Th17 y aún la conversión de células T reguladoras en células Th17. El incremento de las células Th17 induciría la inflamación crónica que posteriormente produciría la disfunción endotelial¹⁵.

Las células Th17 producen la IL-17, que actúa como un mediador proinflamatorio a través de una variedad de mecanismos que incluyen: producción de factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 e IL-6, al igual que las quimocinas CXCL1 y CXCL2, inducción de moléculas de adhesión como la molécula 1 de adhesión intercelular, estimulación de la producción de proteína C reactiva y óxido nítrico^{16,17}. La IL-17 también media la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos a los sitios de inflamación mediante la inducción de mediadores como la IL-8, molécula 1 quimioatrayente de los monocitos y proteína alfa relacionada al crecimiento^{9,16}. Todos estos eventos también son observados en la preeclampsia^{1,8}.

El papel preciso de la IL-17 en el desarrollo placentario no está claro. Diferentes investigaciones han demostrado una expresión diferencial de IL-17 en subpoblaciones celulares de la placenta humana, sugiriendo que esta citocina podría desempeñar un papel regulador en el embarazo en humanos. Es conocido que esta citocina es un miembro de la familia de

Tabla 1 Características generales

	Grupo A Preeclámpsicas (n = 50)	Grupo B Controles (n = 50)	p
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 ²	27,6 \pm 1,7	27,5 \pm 1,7	NS
Presión arterial sistólica, mmHg	148,6 \pm 11,8	103,9 \pm 6,8	< 0,05
Presión arterial diastólica, mmHg	103,2 \pm 8,1	73,5 \pm 7,7	< 0,05

las citocinas proinflamatorias, las cuales están asociadas con la pérdida embrionaria o fetal¹⁸. Sin embargo, se han detectado patrones de producción idénticos en embarazos normales a término, abortos espontáneos y tejido placentario de embarazo molar¹⁹. Estudios previos han demostrado que se observa una elevación de las concentraciones de IL-17 en pacientes con rechazo agudo de trasplante renales²⁰, lo que sugiere que el incremento de las células Th17 en la decidua podría ser desventajoso para el mantenimiento del embarazo. Es improbable que esta citocina ejerza un efecto negativo en el desarrollo placentario aunque puede regular la producción de otras citocinas normalmente presentes en la interfase materno-fetal.

Honorati et al.²¹ demostraron que los fibroblastos tratados con IL-17 pueden aumentar la producción de factores angiogénicos. Debido a que el trofoblasto puede producir grandes cantidades de estas sustancias^{22,23}, la producción de IL-17 puede tener un papel crucial en la regulación de moléculas activas producidas por el tejido uteroplacentario y, por lo tanto, controlar los procesos de angiogénesis asociados a la formación placentaria¹⁹. También se ha demostrado que incrementa la producción de la metaloproteinasas de la matriz 9 biológicamente activa, que es importante en la invasión del trofoblasto^{24,25}.

Este es el primer informe sobre las concentraciones de IL-17 en el suero de preeclámpticas. La importancia de las citocinas proinflamatorias en la patogénesis de la preeclampsia se vuelve cada vez más evidente y los resultados de esta investigación demuestran los posibles efectos de esta IL, pero aún se deben realizar más investigaciones para aclarar el efecto de estas altas concentraciones sobre la inmunología de la preeclampsia.

Se concluye que las pacientes preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-17 al compararlas con embarazadas normotensas sanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Furuya M, Ishida J, Aoki I, Fukamizu A. Pathophysiology of placental abnormalities in pregnancy-induced hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:1301–13.
2. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician.* 2008;78:93–100.
3. Nejatzadeh A, Stobdan T, Malhotra N, Pasha M. The genetic aspects of pre-eclampsia: achievements and limitations. *Biochem Genet.* 2008;46:451–79.
4. Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest JC. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem.* 2003;36:323–31.
5. Borzychowski A, Sargent I, Redman C. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:309–16.
6. Steppich B, Moog P, Matissek C, Wisniowski N, Kühle J, Joghetaei N, et al. Cytokine profiles and T cell function in acute coronary syndromes. *Atherosclerosis.* 2007;190:443–51.
7. 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.
8. Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97–110.
9. Schmidt-Weber C, Akdis M, Akdis C. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:247–54.
10. Ferretti S, Bonneau O, Dubois G, Jones C, Trifilieff A. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol.* 2003;170:2106–12.
11. Boniface K, Blom B, Liu Y, De Waal Malefyt R. From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunol Rev.* 2008;226:132–46.
12. Gaffen S. Biology of recently discovered cytokines: interleukin-17-a unique inflammatory cytokine with roles in bone biology and arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:240–7.
13. Awasthi A, Murugaiyan G, Kuchroo V. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells. *J Clin Immunol.* 2008;28:660–70.
14. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, Federici M, Nasorri F, Girolomoni G. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2000;115:81–7.
15. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:601–10.
16. Gaffen S, Kramer J, Yu J, Shen F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm.* 2006;74:255–82.
17. Patel D, King C, Bailey S, Holt J, Venkatachalam K, Agrawal A, et al. Interleukin-17 stimulates C-reactive protein expression in hepatocytes and smooth muscle cells via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF-kappaB and C/EBPbeta activation. *J Biol Chem.* 2007;282:27229–38.
18. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol.* 2007;29:95–113.
19. Pongcharoen S, Somran J, Sritippayawan S, Niumsup P, Chanchan P, Butkhamchot P, et al. Interleukin-17 expression in the human placenta. *Placenta.* 2007;28:59–63.
20. Loong C, Hsieh H, Lui W, Chen A, Lin C. Evidence for the early involvement of interleukin 17 in human and experimental renal allograft rejection. *J Pathol.* 2002;197:322–32.
21. Honorati M, Neri S, Cattini L, Facchini A. Interleukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:345–52.
22. Wulff C, Wilson H, Dickson S, Wiegand S, Fraser H. Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors throughout pregnancy. *Biol Reprod.* 2002;66:802–12.
23. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol.* 2002;160:1405–23.
24. Prause O, Bossios A, Silverpil E, Ivanov S, Bozinovski S, Vlahos R, et al. IL-17-producing T lymphocytes in lung tissue and in the bronchoalveolar space after exposure to endotoxin from *Escherichia coli* in vivo-effects of anti-inflammatory pharmacotherapy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:199–207.
25. Isaka K, Usuda S, Ito H, Sagawa Y, Nakamura H, Nishi H, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta.* 2003;24:53–64.