



ORIGINAL

Concentraciones de interleucina 1 beta en pacientes con preeclampsia 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 18 de junio de 2009; aceptado el 21 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Interleucina 1 beta;
Preeclampsia;
Citokinas

KEYWORDS

Interleukin-1 beta;
Preeclampsia;
Cytokines

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones de interleucina 1 beta 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 interleucina 1 beta 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-1 beta fueron significativamente superiores en el grupo de estudio comparado con el grupo de controles ($18,2\pm 7,3$ pg/ml comparado con $13,6\pm 5,4$ pg/ml, $p<0,05$) y se observó una correlación leve, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica y con los valores de presión arterial diastólica ($p<0,05$).

Conclusiones: Las pacientes preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente mas altas de concentraciones de interleucina 1 beta al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

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

Interleucin 1 beta concentrations in preeclamptic patients and healthy normotensive pregnant women

Abstract

Objective: To compare concentrations of interleukin-1 beta 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 those in the study group were selected as controls (group B). Blood samples for interleukin-1 beta determination were collected in all patients before labor and immediately after diagnosis in the study group.

Results: No significant differences were found in maternal age, gestational age or body mass index at sample collection ($p=ns$). Significant differences were observed between groups in mean values of systolic and diastolic blood pressure ($p<0.05$). Interleukin-1 beta concentrations were significantly higher in group A than in group B (18.2 ± 7.3 pg/ml compared with 13.6 ± 5.4 pg/ml; $p<0.05$) and showed a slight, positive and significant correlation with values of systolic blood pressure and diastolic blood pressure ($p<0.05$).

Conclusions: Concentrations of interleukin-1 beta were significantly higher in preeclamptic patients than in healthy normotensive pregnant women.

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

Introducción

La preeclampsia es un desorden médico común durante embarazo que afecta del 5–7% de la población de embarazadas y es la principal causa de morbimortalidad materna y perinatal. La preeclampsia esta caracterizada por un aumento de la presión arterial en la segunda mitad del embarazo, asociado a proteinuria, trombocitopenia, alteraciones de las pruebas de función hepática e incremento de la resistencia vascular periférica¹. La causa del aumento de la resistencia vascular en la preeclampsia es desconocida pero se ha propuesto que la disfunción endotelial puede ser un factor contribuyente. La evidencia epidemiológica apunta hacia la etiología inmune de la preeclampsia. Existe una creciente evidencia que el embarazo es un estado proinflamatorio y que la preeclampsia es una exageración de esta respuesta².

La interleucina-1 (antes conocida como hematopoyetina o factor activador de linfocitos de células B) comparte muchos efectos biológicos con el factor de necrosis tumoral alfa/beta, aunque son estructuras diferentes y actúan sobre receptores de membrana distintos. Las dos citokinas activan la proliferación de linfocitos T. Pueden promover la respuesta inmunitaria, tanto humoral como celular. La interleucina-1 (IL-1) puede ser producida por todos los tipos de células nucleadas, principalmente por la línea de monocitos-macrófagos, linfocitos B, asesinas naturales, células dendríticas y endoteliales. Hay dos tipos de IL-1, con moléculas distintas; el alfa y beta, semejantes solo en un 26%, pero que se fijan a los mismos receptores. La IL-1 está involucrada en el desencadenamiento de los mecanismos de parto, mediante la elaboración de prostaglandinas por las células amnióticas y deciduales^{3,4}. La activación de esta citokina es un signo del comienzo del trabajo de parto⁵.

Varios estudios han reportado que la interleucina 1 beta produce elevación de las concentraciones y del sistema de receptores de interleucina 6⁶. Además, la IL-1 beta puede inducir la expresión de interleucina 6 a través del factor kB nuclear⁷. Por otra parte, diferentes estudios han demostrado que durante el embarazo normal las citokinas Th2 predominan, mientras que las citokinas Th1 predominan durante la preeclampsia⁸. Otros estudios han demostrado un incremento en las concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral alfa, receptores de interleucina 2, inter-

leucina 6 e interleucina 8 durante la preeclampsia^{9,10}. Las concentraciones séricas de interleucina 6 también están aumentadas en las preeclámpticas^{11,12}; sin embargo, no se han evaluado las concentraciones de IL-1 beta en las preeclámpticas durante el tercer trimestre.

El objetivo fue comparar las concentraciones de interleucina 1 beta 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). Todas las pacientes eran primigestas.

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, embarazo múltiple y tratamiento con medicamentos que puedan alterar el metabolismo de la IL-1.

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupos de casos de la vena antecubital y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente fueron centrifugadas y almacenadas a -80°C . Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de la IL-1 beta 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 0,2 pg/ml. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo 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 corre-

Tabla 1 Características generales

	GRUPO A preeclámpticas (n=50)	GRUPO B Controles (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 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 1 beta

	GRUPO A preeclámpticas (n=50)	GRUPO B Controles (n=50)	p
interleucina 1 beta, pg/ml	18,2±7,3	13,6±5,4	<0,05

lación entre la IL-1 y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. 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-1 beta. Las concentraciones fueron significativamente superiores en el grupo de estudio (18,2±7,3 pg/ml) comparado con el grupo de controles (13,6±5,4 pg/ml; $p < 0,05$; [fig. 1](#)).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-1 beta y los valores de presión arterial ([tabla 3](#)), se observó una correlación leve, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r = 0,296$; $p < 0,05$; [fig. 2](#)) y con los valores de presión arterial diastólica ($r = 0,283$; $p < 0,05$; [fig. 3](#)).

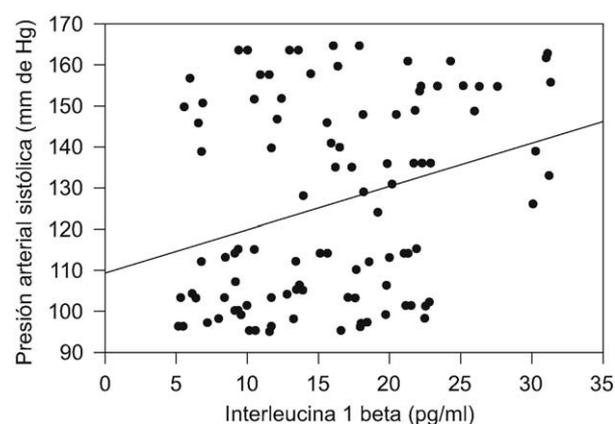


Figura 1 Concentraciones de interleucina 1 beta en preeclámpticas (casos) y embarazadas normotensas (controles).

Tabla 3 Correlación entre las concentraciones de interleucina 1 beta y la presión arterial

	Correlación (r)	p
Presión arterial sistólica	0,296	<0,05
Presión arterial diastólica	0,283	<0,05

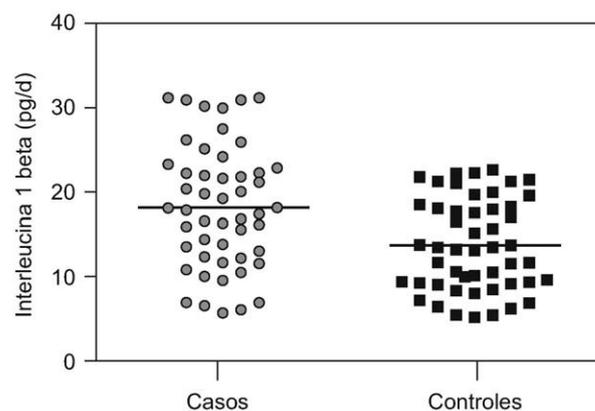


Figura 2 Correlación entre concentraciones de interleucina 1 beta y presión arterial sistólica.

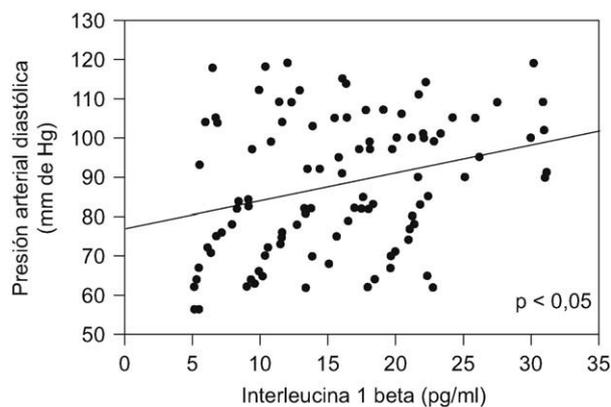


Figura 3 Correlación entre concentraciones de interleucina 1 beta y presión arterial diastólica.

Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-1 beta en comparación con embarazadas normotensas sanas. Estos resultados son similares a los reportados por Koçyigit et al¹⁰ y tienen importancia clínica debido a que esta citokina, junto con el factor de necrosis tumoral alfa, induce alteraciones estructurales y funcionales en las células endoteliales¹³, lo cual puede contribuir a la aparición del síndrome hipertensivo del embarazo. Los cambios en la función endotelial incluyen aumento de las concentraciones de sustancias vasoconstrictoras (endotelina 1, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y tromboxano), disminución de la liberación de vasodilatadores (prostaciclina) o ambos durante el segundo y tercer trimestre¹⁴.

Se ha demostrado que los tejidos placentarios humanos, en condiciones de cultivo y con tensión de oxígeno normal, son capaces de producir citocinas proinflamatorias como: factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 alfa, IL-1 beta e interleucina-6. La hipoxia hace de la placenta a partir del segundo trimestre responda con marcado aumento de la producción de IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa pero no de interleucina 6. Con técnicas inmunohistoquímicas, puede observarse que la IL-1 beta se expresa en el sinciotrofoblasto, en forma directamente proporcional a la hipoxia^{14,15}. La hipoxia estimula la producción de citocinas proinflamatorias mediante incremento en la expresión de los genes de factor de necrosis tumoral alfa e IL-1 alfa en ratas sometidas a isquemia cerebral por constricción de la carótida¹⁶ y el aumento del número de monocitos y la liberación de citocinas en humanos sometidos a hipoxia¹⁷. La tensión baja de oxígeno también provoca mayor expresión de los receptores de IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa¹⁸. Todo esto puede ser relacionado con el concepto de isquemia placentaria descrito en las preeclámpticas. Benyo et al¹⁵ señalaron que, además de la mayor producción de citocinas, la incubación hipóxica de la placenta conlleva a hiperplasia de las capas de células madres del citotrofoblasto veloso, y expresión atenuada de las moléculas de adhesión celular que se requieren en una invasión trofoblástica adecuada. Estos eventos son compatibles con los cambios patológicos descritos en la placenta de las preeclámpticas.

La IL-1 beta induce la activación endotelial *in vitro* en forma similar a la producida por el factor de necrosis tumoral alfa¹³. Además, se ha demostrado que induce un incremento en la expresión de la molécula 1 de adhesión intercelular y la molécula 1 de adhesión de las células vasculares en el endotelio, un efecto que contribuye a la pérdida de la función de barrera de las células endoteliales permitiendo el aumento de la adhesión de los neutrófilos¹⁹.

En la placenta de las preeclámpticas, se consiguen cantidades elevadas de la proteína fijadora del factor de crecimiento insulínico 1 (IGFBP-1), sustancia sintetizada por el hígado y la decidua que es capaz de inhibir la invasión citotrofoblástica multicapas del estroma decidualizado²⁰. También se ha informado de un aumento del antagonista del receptor de IL-1 plasmático en las preeclámpticas²¹, lo que ha servido para explicar la mayor cantidad de IGFBP-1, debido que la IL-1 beta inhibe esta proteína²². Pero todavía hay poca documentación sobre la influencia de citocinas en la IGFBP-1, tanto circulante como placentaria. El incre-

mento del antagonista del receptor de IL-1 plasmático en las preeclámpticas, con valores normales de IL-1 beta, descrito por Donker et al²¹, está correlacionado positivamente con las concentraciones de moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1) lo que se interpreta como signo de disfunción endotelial. El aumento del antagonista del receptor refleja la actividad de la IL-1. A diferencia de los resultados de la presente investigación, Kupferminc et al²³ encontró concentraciones plasmáticas elevadas de IL-1 beta en preeclampsia, aunque sí de factor de necrosis tumoral alfa, lo que los lleva a concluir que, a pesar de que ambas sustancias son producidas por macrófagos como respuestas a la infección, pudieran representar un patrón de respuesta diferente en la patogénesis de la enfermedad hipertensiva de la gestación.

La preeclampsia cursa con activación plaquetaria desde la fase pre-clínica^{24,25}, lo que puede detectarse tempranamente²⁶. Bar et al²⁷ demostraron un efecto regulador *in vitro* de la IL-1 beta sobre la función plaquetaria, diferente en embarazadas normales, controles no gestantes y preeclámpticas. La IL-1 beta, por sí sola, no parece tener efectos sobre la agregación *in vitro*, pero, al incubar plasma rico en plaquetas con la citokina, antes de añadir adenosin difosfato, se obtienen resultados diferentes en las tres condiciones: la agregación máxima ocurre en el plasma de pacientes no embarazadas, seguidas del grupo de preeclámpticas, mientras que en las muestras de embarazo normal la respuesta fue menor. La IL-1 beta parece perder el efecto inhibitor sobre la agregación que confiere al plasma de embarazadas normales. La producción de tromboxano B1 por las plaquetas, un potente vasoconstrictor, también aumenta al preincubar el plasma de no gestantes y preeclámpticas, pero no el de las embarazadas normales²⁷. Estos resultados apuntan a la posible intervención de la IL-1 beta en los mecanismos de activación plaquetaria en esta enfermedad.

Se concluye que las pacientes preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más altas de interleucina 1 beta al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

Bibliografía

1. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2008;78:93–100.
2. Redman C, Sargent I. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response—a review. *Placenta*. 2003;24:S21–7.
3. Romero R, Wu Y, Brody D, Oyarzun E, Duff G, Durum S. Human decidua: a source of interleukin-1. *Obstet Gynecol*. 1989;73:31–4.
4. Shon Y, Nam K. Protective effect of Astragali radix extract on interleukin 1beta-induced inflammation in human amnion. *Phytother Res*. 2003;17:1016–20.
5. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic J. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev*. 2007;65: S194–202.
6. Jiang K, Chen Y, Jarvis J. hCG Secretion in human choriocarcinoma JAR cells is MAPK but not Stat3 dependent: contributions of TNFalpha and IL-1beta to inflammation-induced hCG secretion. *Placenta*. 2006;27:853–60.

7. Tsukihara S, Harada T, Deura I, Mitsunari M, Yoshida S, Iwabe T, Terakawa N. Interleukin-1beta-induced expression of IL-6 and production of human chorionic gonadotropin in human trophoblast cells via nuclear factor-kappaB activation. *Am J Reprod Immunol.* 2004;52:218–23.
8. 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.* 1999;117:550–5.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Kupferminc M, Peaceman A, Aderka D, Wallach D, Socol M. Soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin-6 levels in patients with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1996;88:420–7.
13. Järvisalo M, Juonala M, Raitakari O. Assessment of inflammatory markers and endothelial function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:547–52.
14. Keelan J, Mitchell M. Placental cytokines and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;12:2706–27.
15. Benyo D, Miles T, Conrad K. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1582–8.
16. Szaflarski J, Burtrum D, Silverstein F. Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats. *Stroke.* 1995;26:1093–100.
17. Pedersen B, Steensberg A. Exercise and hypoxia: effects on leukocytes and interleukin-6-shared mechanisms? *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:2004–13.
18. Sixt M, Hallmann R, Wendler O, Scharffetter-Kochanek K, Sorokin L. Cell adhesion and migration properties of beta 2-integrin negative polymorphonuclear granulocytes on defined extracellular matrix molecules. Relevance for leukocyte extravasation. *J Biol Chem.* 2001;276:18878–87.
19. Handrigan M, Burns A, Donnachie E, Bowden R. Hydroxyethyl starch inhibits neutrophil adhesion and transendothelial migration. *Shock.* 2005;24:434–9.
20. Shin J, Lee J, Yang D, Moon H, Rha J, Kim S. Expression of insulin-like growth factor-II and insulin-like growth factor binding protein-1 in the placental basal plate from pre-eclamptic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;81:273–80.
21. Donker R, Asgeirsdóttir S, Gerbens F, van Pampus M, Kallenberg C, te Meerman G, et al. Plasma factors in severe early-onset preeclampsia do not substantially alter endothelial gene expression in vitro. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12:98–106.
22. Bach L. Insulin-like growth factor binding protein-6: the “forgotten” binding protein? *Horm Metab Res.* 1999;31:226–34.
23. Kupferminc M, Peaceman A, Wigton T, Tamura R, Rehnberg K, Socol M. Immunoreactive tumor necrosis factor-alpha is elevated in maternal plasma but undetected in amniotic fluid in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:976–9.
24. Nadar S, Lip G. Platelet activation in the hypertensive disorders of pregnancy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004;13:523–9.
25. Ganzevoort W, Rep A, De Vries J, Bonsel G, Wolf H. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early-onset hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26:433–45.
26. Holthe M, Staff A, Berge L, Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1128–34.
27. Bar J, Zosmer A, Hod M, Lahav J, Elder M, Sullivan M. Changes in the effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on platelet activation in early pregnancy. *Platelets.* 2001;12:453–5.