



ORIGINAL

Concentraciones de interleucina-16 en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas

E. Reyna-Villasmil*, J. Mejia-Montilla, N. Reyna-Villasmil, D. Torres-Cepeda, J. Santos-Bolívar y J. Aragón-Charris.

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

Recibido el 3 de noviembre de 2011; aceptado el 28 de julio de 2012
Disponibile en Internet el 9 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Interleucina-16;
Preeclampsia;
Embarazo

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones de interleucina-16 en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas.

Método: Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron 50 pacientes con preeclampsia como grupo de estudio (grupo A) y un grupo de control seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares al grupo de estudio que consistió en 50 gestantes 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 B para determinar las concentraciones de interleucina-16.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de interleucina-16 entre las pacientes del grupo de estudio (grupo A: $211,9 \pm 78,7$ pg/ml) y las pacientes del grupo de control (grupo B: $83,6 \pm 9,9$ pg/ml; $p < 0,05$). Se observó una correlación fuerte, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r = 0,282$; $p < 0,05$) y con los valores de presión arterial diastólica ($r = 0,320$; $p < 0,05$). Un valor de corte de 180 pg/ml presentó un valor por debajo de la curva de 0,95, una sensibilidad del 94,0%, especificidad del 70,0%, valor predictivo positivo del 75,8% y valor predictivo negativo del 92,1%, con una exactitud diagnóstica del 75,0%.

Conclusiones: Las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de interleucina-16 al compararlo con gestantes normotensas sanas.

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

KEYWORDS

Interleukin-16;
Preeclampsia;
Pregnancy

Interleukin-16 Concentrations In Patients With Preeclampsia And Healthy Normotensive Pregnant Patients

Abstract

Objective: To compare interleukin-16 concentrations in patients with preeclampsia 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 patients with preeclampsia were selected as the study group (group A) and 50 healthy normotensive pregnant women with the same age and body mass index as the study group were selected as controls (group B). Blood samples were extracted from all patients before labor and immediately after diagnosis in group B to determine interleukin-16 concentrations.

Results: There was statistically significant difference in interleukin-16 concentrations between group A (211.9 ± 78.7 pg/ml) and group B (83.6 ± 9.9 pg/ml; $p < 0.05$). There was a strong, positive and significant correlation with systolic blood pressure values ($r = 0.282$; $p < 0.05$) and with diastolic blood pressure values ($r = 0.320$; $p < 0.05$). A cutoff value of 180 pg/ml had an area under the curve of 0.95, sensitivity of 94.0%, specificity of 70.0%, a positive predictive value of 75.8% and a negative predictive value of 92.1%, with a diagnostic accuracy of 75.0%.

Conclusions: Interleukin-16 concentrations were significantly higher in patients with preeclampsia than in healthy normotensive pregnant women.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia es una afección multisistémica caracterizada por una alteración endotelial difusa, incremento de la resistencia vascular periférica, alteraciones de la coagulación, estrés oxidativo, dislipidemia y aumento de las citocinas producidas por los leucocitos¹. Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar la fisiopatología de la preeclampsia: isquemia placentaria, alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas, mala adaptación inmune y factores genéticos². La hipótesis de la mala adaptación inmune sugiere que la preeclampsia es causada por la inadecuada regulación de la respuesta inmune Th2 materna, lo cual lleva a un aumento de la dañina inmunidad Th1^{3,4}.

La disfunción endotelial observada en la preeclampsia puede ser parte de una activación no controlada y excesiva de la respuesta inflamatoria materna al embarazo. Esa respuesta inflamatoria generalizada observada en la preeclampsia es en parte mediada por el aumento de las concentraciones de citocinas circulantes⁵. Las citocinas son mediadores proteicos solubles involucrados en la respuesta inmune, reacciones inflamatorias, control de la respuesta inmune materna y desarrollo fetoplacentario⁶.

La interleucina-16 (IL-16), también conocida como factor quimioatrayente de linfocitos, fue inicialmente descrita como una molécula de atracción específica de las células T⁷. Tiene funciones inmunomoduladoras de crecimiento de los linfocitos CD4 y actividad quimiotáctica para los monocitos y eosinófilos⁸⁻¹⁰. Además, se ha demostrado que la actividad de la IL-16 en el tejido bronquioalveolar está presente antes de la aparición del perfil celular inflamatorio que sigue a la acción del antígeno¹¹.

La IL-16 estimula la producción de citocinas proinflamatorias como: IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 alfa e IL-15 en los monocitos y modifica la regulación del receptor alfa de IL-2 en las células T^{12,13}. Además, inhibe la liberación de IL-4 y IL-5 de las células T alterando el balance de la inmunidad Th1/Th2 al inhibir la inmunidad Th2¹⁴. Aunque se han reportado concentraciones de IL-16 en la preeclampsia, estas no han podido ser confirmadas de forma consistente.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de IL-16 en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas.

Método

Se seleccionó a un total de 100 pacientes. Se incluyó a 50 pacientes con preeclampsia como grupo de estudio (grupo A) y un grupo de control seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares al grupo de estudio que consistió en 50 gestantes normotensas sanas (grupo B). Todas las pacientes eran primigestas. Se obtuvo la firma del consentimiento informado para la obtención de las muestras. 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 gestación⁴.

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-16.

Las muestras de sangre (10 ml) se recolectaron en todas las pacientes de forma consecutiva 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 min a los 60 min de tomada la muestra y almacenadas con posterioridad a -80° C. Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a una enzima (Quantikine, R & D Systems Inc, Minneapolis) para la medición cuantitativa de la IL-16 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 15 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-16 y la presión arterial sistólica y diastólica en el grupo de las preeclámpticas se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la

IL-16 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 2 grupos de pacientes se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, la edad gestacional en el momento del parto 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 peso del recién nacido al nacer, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y proteinuria ($p < 0,05$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes del grupo A ($211,9 \pm 78,7$ pg/ml) y las pacientes del grupo B ($83,6 \pm 9,9$ pg/ml; $p < 0,05$). Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-16 en las pacientes con preeclampsia y los valores de presión arterial se observó una correlación positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r = 0,282$; $p < 0,05$) y con los valores de presión arterial diastólica ($r = 0,320$; $p < 0,05$).

En la [fig. 1](#) se muestra la curva operador-receptor para la precisión de la IL-16 para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de corte de 180 pg/ml presentó un valor por debajo de la curva de 0,95 y tiene una sensibilidad del 94,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 87,4 – 100,0), especificidad del 70,0% (IC del 95%, 57,3 – 82,7), valor predictivo positivo del 75,8% (IC del 95%, 65,1 – 86,4) y valor predictivo negativo del 92,1% (IC del 95%, 82,5 – 100,0) con una exactitud diagnóstica del 75,0%.

Discusión

En el presente estudio las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-16 en comparación con las gestantes normotensas sanas. Los hallazgos de la presente investigación confirman los reportes de investigaciones previas que observaron un incremento en las concentraciones séricas de IL-16^{15,16}.

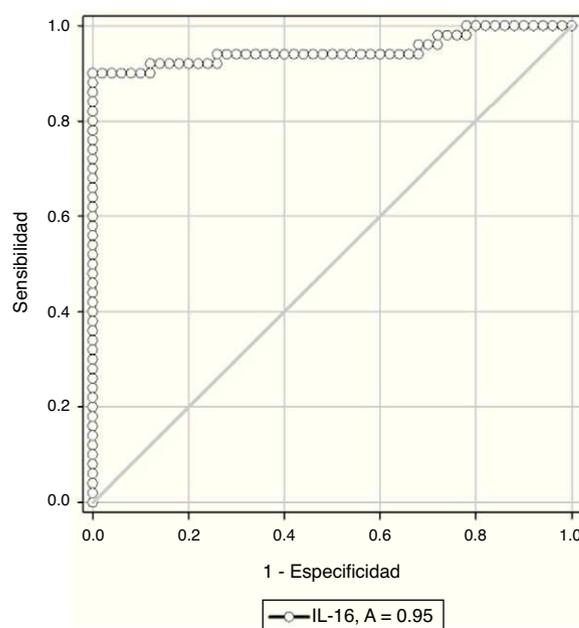


Figura 1 Curva operador-receptor para interleucina-16 para el diagnóstico de preeclampsia.

En la invasión placentaria normal las células endovasculares trofoblásticas reemplazan el endotelio de las arteriolas espirales, invaden la túnica media y destruyen el tejido muscular y nervioso⁵. La alineación endotelial es reconstituida con la incorporación de células trofoblásticas en la pared del vaso¹⁷. El propósito de estos cambios fisiológicos es incrementar el flujo sanguíneo útero-placentario mediante la modificación del control vasomotor materno y el desarrollo de un sistema arteriolar de baja resistencia. En las pacientes con preeclampsia estos cambios fisiológicos no van más allá de la decidua materna, por lo que se observa una transformación anormal. También se pueden observar macrófagos llenos de depósitos de lípidos y el infiltrado de células mononucleares perivasculares¹⁸.

Aunque la patogénesis de la preeclampsia es desconocida, las causas inmunológicas e inflamatorias tienen un papel importante para la aparición de esta. La IL-16 y 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

Tabla 1 Características generales

	Grupo A Pacientes con preeclampsia (n = 50)	Grupo B Controles (n = 50)	p
Edad materna, años	22,3 ± 2,6	21,3 ± 3,8	ns
Edad gestacional en el momento del parto, 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
Peso del recién nacido al nacer, g	3.602 ± 198	2.546 ± 225	< 0,05
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
Proteinuria, g/24 h	2,24 ± 1,29	0,15 ± 0,04	< 0,05

establecer y mantener el embarazo¹⁹; sin embargo, su papel no ha sido bien definido.

En el embarazo normal existe un predominio de las citocinas Th2 sobre las Th1, a fin de crear cierto grado de inmunosupresión celular que permita el desarrollo fetoplacentario^{20,21}. Todo esto apoya la importancia de los productos Th2 en los mecanismos de protección de la viabilidad del embarazo contra la acción de los productos proinflamatorios Th1^{22,23}. En el ámbito local, la IL-16 (una citocina Th1) tiene un papel en la transformación de células dendríticas en células T²⁴. Por lo tanto, tiene un efecto fundamental sobre la decidualización y la regulación de la remodelación de la interfase materno-fetal al regular la invasión del trofoblasto. Además, las células T que responden a la IL-16 (con migración, secreción de citocinas y proliferación) no responden a los efectos posteriores producidos por los antígenos, por lo que podría ser importante (al igual que otros factores supresores) para inducir la tolerancia local de las células CD4²⁵.

Al igual que los resultados de esta investigación, Hu et al.¹⁵ encontraron concentraciones significativamente más altas de IL-16 en la preeclampsia que en los embarazos normales, al igual que demostraron la existencia de diferencias en las concentraciones entre las pacientes con preeclampsia leve y preeclampsia severa. El-Baradie et al.¹⁶ encontraron un aumento significativo en las concentraciones de IL-16 en las pacientes con preeclampsia al compararlas con las gestantes normotensas. Al usar un punto de corte de 160 pg/ml encontraron que la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica era de 88,8, 95,9 y 94,0%, respectivamente. Los valores de la presente investigación mostraron resultados similares.

La presente investigación también demostró la presencia de una correlación débil positiva y significativa entre las concentraciones de IL-16 y los valores de presión arterial sistólica y diastólica. Las concentraciones se incrementan con el aumento de la presión arterial, una observación que hasta el momento no había sido previamente descrita.

El embarazo es un fenómeno de inflamación sistémica al compararlo con sujetos no embarazados²⁶. La IL-16 es una citocina proinflamatoria y su papel es importante en la inmunidad Th1. Las concentraciones séricas elevadas reportadas en esta y otras investigaciones previas conlleva a considerar que estas alteraciones pueden ser más complejas que las alteraciones de otras citocinas¹⁵.

Se concluye que las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de IL-16 al compararlas con las gestantes normotensas sanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Sankaralingam S, Arenas IA, Lalu MM, Davidge ST. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8:1-20.
- Bakheit KH, Bayoumi NK, Eltom AM, Elbashir MI, Adam I. Cytokines profiles in Sudanese women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28:224-9.
- Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97-110.
- Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: preeclampsia - from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta.* 2009;30 Suppl A:S55-65.
- Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Med Caracas.* 1999;107:505-16.
- Cruikshank W, Center DM. Modulation of lymphocyte migration by human lymphokines. II. Purification of a lymphotactic factor (LCF). *J Immunol.* 1982;128:2569-74.
- Cruikshank WW, Berman JS, Theodore AC, Bernardo J, Center DM. Lymphokine activation of T4+ T lymphocytes and monocytes. *J Immunol.* 1987;138:3817-23.
- Dent G, Hosking LA, Lordan JL, Steel MD, Cruikshank WW, Center DM, et al. Differential roles of IL-16 and CD28/B7 costimulation in the generation of T-lymphocyte chemotactic activity in the bronchial mucosa of mild and moderate asthmatic individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:906-14.
- Mathy NL, Bannert N, Norley SG, Kurth R. Cutting edge: CD4 is not required for the functional activity of IL-16. *J Immunol.* 2000;164:4429-32.
- Krug N, Cruikshank WW, Tschernig T, Erpenbeck VJ, Balke K, Hohlfeld JM, et al. Interleukin 16 and T-cell chemoattractant activity in bronchoalveolar lavage 24 hours after allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:105-11.
- Wilson KC, Center DM, Cruikshank WW. The effect of interleukin-16 and its precursor on T lymphocyte activation and growth. *Growth Factors.* 2004;22:97-104.
- El Bassam S, Pinsonneault S, Kornfeld H, Ren F, Menezes J, Laberge S. Interleukin-16 inhibits interleukin-13 production by allergen-stimulated blood mononuclear cells. *Immunology.* 2006;117:89-96.
- Pinsonneault S, El Bassam S, Mazer B, Cruikshank WW, Laberge S. IL-16 inhibits IL-5 production by antigen-stimulated T cells in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:477-82.
- Hu W, Wang H, Wang Z, Huang H, Dong M. Elevated serum levels of interleukin-15 and interleukin-16 in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2007;73:166-71.
- El-Baradie SM, Mahmoud M, Makhlof HH. Elevated serum levels of interleukin-15, interleukin-16, and human chorionic gonadotropin in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:142-8.
- Contreras F, Martínez J, Fouilloux C, Colmenares Y, Guevarra E, Torres D, et al. Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. *Rev Fac Med (Caracas).* 2002;25:121-9.
- Katabuchi H, Yih S, Ohba T, Matsui K, Takahashi K, Takeya M, et al. Characterization of macrophages in the decidual atherosclerotic spiral artery with special reference to the cytology of foam cells. *Med Electron Microsc.* 2003;36:253-62.
- Greenfeld CR, Roby KF, Pepling ME, Babus JK, Terranova PF, Flaws JA. Tumor necrosis factor (TNF) receptor type 2 is an important mediator of TNF alpha function in the mouse ovary. *Biol Reprod.* 2007;76:224-31.
- Nakamura O. Children's immunology, what can we learn from animal studies (1): Decidual cells induce specific immune system of foeto-maternal interface. *J Toxicol Sci.* 2009;34:SP331-9.
- Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008;75:1-8.
- Dong M, He J, Wang Z, Xie X, Wang H. Placental imbalance of Th1- and Th2-type cytokines in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:788-93.
- Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol.* 2007;29:95-113.

24. Kaser A, Dunzendorfer S, Offner FA, Ryan T, Schwabegger A, Cruikshank WW, et al. A role for IL-16 in the cross-talk between dendritic cells and T cells. *J Immunol.* 1999;163:3232–8.
25. Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P, Smith K, Molina H, Mao D, et al. Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nat Immunol.* 2001;2:64–8.
26. Furuya M, Ishida J, Aoki I, Fukamizu A. Pathophysiology of placental abnormalities in pregnancy-induced hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:1301–13.