



## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

# Neopterin sérica en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas



Eduardo Reyna-Villasmil\*, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar e Ismael Suárez-Torres

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

Recibido el 25 de agosto de 2014; aceptado el 23 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 4 de abril de 2015

### PALABRAS CLAVE

Neopterin;  
Preeclampsia;  
Embarazo

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las concentraciones séricas de neopterin en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

**Método:** Se seleccionó a un total de 100 pacientes. Se incluyó a 50 pacientes con preeclampsia 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 séricas de neopterin.

**Resultados:** No se encontraron diferencias significativas en relación con la edad materna, la 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 séricas de neopterin entre las pacientes en el grupo de estudio (grupo A;  $17,8 \pm 6,9$  mmol/l) y las pacientes del grupo control (grupo B;  $10,4 \pm 3,1$  mmol/l;  $p < 0,0001$ ). Se observó una correlación leve, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = 0,304$ ;  $p < 0,05$ ) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = 0,243$ ;  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones séricas significativamente más altas de neopterin al compararlas con embarazadas normotensas sanas.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Neopterin;  
Pre-eclampsia;  
Pregnancy

### Serum neopterin in preeclamptic patients and healthy normotensive pregnant women

### Abstract

**Objective:** To compare serum neopterin concentrations in pre-eclamptic patients and healthy normotensive pregnant women.

\* Autor para correspondencia.

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

**Method:** A total of 100 patients were selected. Fifty pre-eclamptic patients were selected as cases (group A). A control group with the same age and body mass index as study group was selected, consisting of 50 healthy normotensive pregnant women (group B). Blood samples were collected in all patients before labor and immediately after diagnosis in group B to determine serum neopterin concentrations.

**Results:** There were no significant differences in maternal age, gestational age, or body mass index at the time of blood sampling ( $P = ns$ ). There was a statistically significant difference in serum neopterin concentrations between group A ( $17.8 \pm 6.9$  mmol/L) and group B ( $10.4 \pm 3.1$  mmol/L;  $P < .0001$ ). There was a mild, positive and significant correlation with systolic blood pressure values ( $r = 0.304$ ;  $P < .05$ ) and with diastolic blood pressure values ( $r = 0.243$ ;  $P < .05$ ).

**Conclusions:** Serum neopterin concentrations were significantly higher in pre-eclamptic patients than in healthy normotensive pregnant women.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La preeclampsia es un desorden único del embarazo que afecta al 3-5% de las embarazadas. Es la principal causa de complicaciones y mortalidad materna, muertes perinatales y restricción del crecimiento intrauterino del feto<sup>1</sup>. Se ha indicado que es producto de la inflamación materna excesiva en respuesta al embarazo y estos eventos preceden los síntomas clínicamente reconocibles de la enfermedad materna, como la hipertensión, la proteinuria y el edema<sup>2</sup>.

La preeclampsia está caracterizada por un aumento de la inmunidad celular. Los factores inmunológicos inducen la aparición de la preeclampsia y la alteración de la relación T-helper 1/T-helper 2 (Th1/Th2) puede representar un papel importante en la producción de moléculas de adhesión endotelial, las cuales intervienen en la adherencia de las células inflamatorias. Tales alteraciones pueden inducir lesión endotelial y eventualmente causar o agravar el síndrome clínico<sup>3</sup>.

La neopterin es sintetizada por los macrófagos y los monocitos<sup>4</sup>. Las concentraciones plasmática y urinaria reflejan la activación de las líneas celulares macrófagos/monocitos. Se ha convertido en una herramienta útil para determinar la intensidad de la respuesta inmunitaria celular. Debido a que la secreción de neopterin ocurre antes de la aparición de los síntomas, la monitorización bioquímica de las concentraciones ha sido aceptada como un fuerte indicador de algunas enfermedades (infecciosas y autoinmune, entre otras)<sup>4,5</sup>. Cuando el macrófago estimulado por la interleucina (IL)-1 presenta el antígeno procesado a los linfocitos T, estos producen IL-2 que incrementa la respuesta linfocitaria y la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que promueve la maduración de los macrófagos, aumentando la síntesis de guanósil trifosfato (GTP). El IFN- $\gamma$  induce la síntesis de neopterin, siendo 400 veces más potente para ello que el IFN- $\alpha$  o IFN- $\beta$ <sup>6</sup>.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones séricas de neopterin en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles en el que se seleccionó a un total de 100 pacientes. Se incluyó a

50 gestantes con preeclampsia en el grupo de los casos (grupo A). El grupo control (grupo B) fue seleccionado por tener edad materna, edad gestacional e índice de masa corporal similares a las del grupo en estudio y consistió en 50 embarazadas sanas en el periodo de octubre del 2011 a diciembre del 2013. Todas las pacientes eran primigestas. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

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<sup>7</sup>.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (antes de las 20 semanas de embarazo), tratamiento con antihipertensivos, enfermedad cardíaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional y hábito tabáquico. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

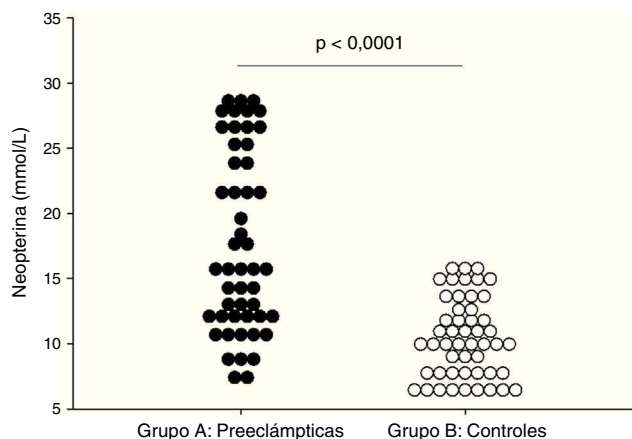
Las muestras de sangre (10 ml) se recolectaron en todas las pacientes en forma consecutiva antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo de casos de la vena antecubital y se colocó en un tubo libre de pirógenos con EDTA y almacenadas con posterioridad a  $-80^{\circ}$  C. Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de neopterin en cada muestra (IBL, Hamburgo, Alemania). Todas las mediciones fueron realizadas por duplicado y el promedio de las 2 mediciones fue el resultado final. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 6,5%.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos

**Tabla 1** Características generales

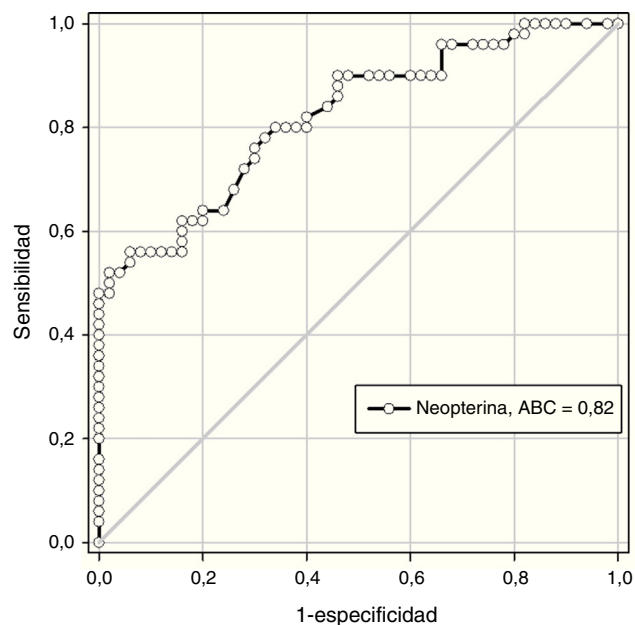
	Grupo A Preeclámpticas (n = 50)	Grupo B Controles (n = 50)	p
Edad materna, años	22,3 ± 2,6	21,3 ± 3,8	ns
Edad gestacional, semanas	36,9 ± 1,9	37,3 ± 2,0	ns
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,6 ± 1,7	27,5 ± 1,7	ns
Presión arterial sistólica, mmHg	148,6 ± 11,8	103,9 ± 6,8	< 0,05
Presión arterial diastólica, mmHg	103,2 ± 8,1	73,5 ± 7,7	< 0,05
Proteinuria, g/24 h	2,24 ± 1,29	0,15 ± 0,04	< 0,05

Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar.



**Figura 1** Concentraciones de neopterina en cada uno de los grupos.

( $p > 0,05$ ) y posteriormente se utilizó la prueba de la t de Student para muestras no relacionadas para el análisis de los grupos y comparar las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre la concentración sérica de neopterina



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

y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la neopterina 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 receptor-operador 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 en relación con 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, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la proteinuria ( $p < 0,05$ ).

En la [figura 1](#) se muestran las concentraciones séricas de neopterina en cada uno de los grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes en el grupo de estudio (grupo A;  $17,8 \pm 6,9$  mmol/l) y las pacientes del grupo control (grupo B;  $10,4 \pm 3,1$  mmol/l;  $p < 0,0001$ ). Al realizar la correlación entre las concentraciones de neopterina y los valores de presión arterial, se observó una correlación leve, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = 0,304$ ;  $p < 0,05$ ) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = 0,243$ ;  $p < 0,05$ ).

En la [figura 2](#) se muestra la curva receptor-operador para la precisión de la neopterina para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de corte de 11,5 mmol/l presentó un valor por debajo de la curva de 0,82 y tiene sensibilidad del 66,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 51,2-178,7), especificidad del 80,0% (IC del 95%, 66,3-89,9), un valor predictivo positivo del 76,7% (IC del 95%, 61,3-88,4) y valor predictivo negativo del 70,0% (IC del 95%, 56,6-81,5).

## Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones séricas significativamente más altas de la neopterina en comparación con embarazadas normotensas sanas. Estos resultados refuerzan la evidencia de la activación del sistema inmune celular en la preeclampsia.

La fisiopatología de la preeclampsia continúa siendo un enigma. Diferentes investigaciones han revelado que está

asociada a placentación anormal, disfunción endotelial e inflamación excesiva<sup>8-13</sup>. La alteración en el balance T1/Th2 hacia el predominio Th1 compromete se asocia al aborto recurrente y la preeclampsia<sup>14</sup>. Las citocinas tipo Th1 pueden inducir hipertensión y proteinuria. Se considera que las citocinas proinflamatorias de origen placentario y sistémico desempeñan un papel central en la fisiopatología de la preeclampsia<sup>13</sup>. Estudios *in vitro* han demostrado que la hipoxia es seguida por aumento de la producción placentaria de factor de necrosis tumoral alfa, que también ocurre bajo condiciones *in vivo*, como en la preeclampsia<sup>15</sup>.

Las pterinas son derivados del GTP, que es degradado inicialmente por la GTP-ciclohidrolasa magnesio dependiente (GTPCH), dando lugar a diversas sustancias, como biopterina, monapterina, lumacina, xantopterina, isoxantopterina y neopterina (6-D-eritrotrihidroxipteroína)<sup>16</sup>. Los macrófagos y los monocitos sintetizan neopterina, un marcador importante de la inmunidad celular. El INF- $\gamma$  y otras citocinas potencian la actividad de la GTPCH<sup>17</sup>. Se consideró la neopterina como un catabolito terminal de la degradación del GTP, pero posteriormente se la ha relacionado con la modulación de los receptores de IL-2 en los linfocitos<sup>18</sup>.

Las concentraciones de neopterina están aumentadas en infecciones (malaria, choque séptico), estados inflamatorios crónicos (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) y enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea y tiroiditis)<sup>19-21</sup>. Sin embargo, se ha infravalorado la utilidad de la neopterina como marcador en la evaluación de procesos en los que se produce activación del sistema inmunitario. En el embarazo, los valores de neopterina aumentan hasta llegar al valor más alto en el tercer trimestre y son mayores que en las mujeres no embarazadas sanas<sup>22,23</sup>. Debido a que la producción refleja la inmunidad celular, se considera que el estímulo inmunogénico durante el embarazo inducido por el feto y la placenta<sup>24,25</sup>. La hipoxia puede activar diferentes señales inflamatorias y la producción de la neopterina por la placenta<sup>15</sup>.

En la presente investigación se encontraron que las concentraciones de neopterina estaban aumentadas en pacientes con preeclampsia comparados con los controles. En forma similar, von Versen-Hoeynck et al.<sup>26</sup> reportaron que las pacientes con preeclampsia tienen concentraciones más elevadas de neopterina que las embarazadas normotensas sanas. Ozler et al.<sup>27</sup> encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con preeclampsia leve y severa y las embarazadas controles. Más aún, demostraron que las pacientes con síndrome de HELLP tenían concentraciones más altas de neopterina que las pacientes con preeclampsia leve y preeclampsia severa.

En esta investigación, las concentraciones de neopterina mostraron una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de preeclampsia, similar a las observadas en los procesos de etiología vírica. Por el contrario, en aquellas enfermedades de etiología bacteriana presenta una buena especificidad, se han reportado una alta proporción de falsos negativos y, por tanto, una baja sensibilidad<sup>28</sup>.

Otro hallazgo de esta investigación es la correlación moderada, positiva y significativa entre las concentraciones de neopterina y los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica. Este hallazgo es contrario al reportado por von Versen-Hoeynck et al.<sup>26</sup>, quienes no encontraron correlación significativa entre estos parámetros. Esto podría

indicar, en forma indirecta, la posible relación entre la neopterina y la disfunción endotelial observada en la preeclampsia como resultado de la activación del sistema inmunitario innato.

Se ha reportado que las concentraciones séricas de neopterina pueden ser afectadas por algunos factores como la edad, índice de masa corporal, concentraciones séricas de creatinina y edad gestacional<sup>29</sup>. Sin embargo, en la presente investigación no se encontraron diferencias significativas entre los grupos diferentes de los producidos por la preeclampsia. La inclusión de primigestas en ambos grupos y la exclusión de pacientes con otras patologías y con antecedentes de hábito tabáquico pueden reforzar la hipótesis que la preeclampsia está marcada por una activación exagerada del sistema inmunitario innato.

Existen algunas limitaciones para la investigación. El momento de elevación de las concentraciones de la neopterina en asociación con la hipertensión en el embarazo no es respondida por estos datos. Mientras que las concentraciones encontradas en esta investigación en las hipertensas son similares a las de algunas embarazadas normotensas, el significado clínico de esto para las embarazadas sin preeclampsia es desconocido. También lleva a preguntas sobre el momento ideal para la determinación del marcador.

## Conclusión

Los hallazgos de esta investigación demuestran que las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones séricas significativamente más altas de neopterina al compararlas con gestantes normotensas sanas. Estos resultados reflejan que existe una activación exagerada en el sistema inmunitario innato en las pacientes con preeclampsia.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010;376:631-44.

2. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:534–43.
3. Serrano NC. Immunology and genetic of preeclampsia. *Clin Dev Immunol.* 2006;13(2-4):197–201.
4. Sucher R, Schroecksadel K, Weiss G, Margreiter R, Fuchs D, Brandacher G. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.* 2010;287:13–22.
5. Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Sepici A, Engin B, Sepici V, Simşek B. Assessment of homocysteine, neopterin and nitric oxide levels in Behçet's disease. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:73–7.
6. Oettl K, Reibnegger G. Pteridine derivatives as modulators of oxidative stress. *Curr Drug Metab.* 2002;3:203–9.
7. Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: An update. *Int J Womens Health.* 2010;2:327–37.
8. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Miura A, Kobayashi H, Doi D, et al. Relation between adenosine deaminase activities and cytokine-producing T cells in women with preeclampsia. *Clin Biochem.* 2002;35:303–6.
9. Zhu J, Yamane H, Cote-Sierra J, Guo L, Paul WE. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res.* 2006;16:3–10.
10. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: Still important in pregnancy? *Semin Immunopathol.* 2007;29:95–113.
11. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol.* 2000;109:30–3.
12. González C, Parra A, Ramírez-Peredo J, García C, Rivera JC, Macotela Y, et al. Elevated vasoinhibins may contribute to endothelial cell dysfunction and low birth weight in preeclampsia. *Lab Invest.* 2007;87:1009–17.
13. 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.
14. Bastek JA, Elovitz MA. The role and challenges of biomarkers in spontaneous preterm birth and preeclampsia. *Fertil Steril.* 2013;99:1117–23.
15. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ. Secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$  from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: A potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol.* 2004;164:1049–61.
16. Curtius HC, Heintel D, Ghisla S, Kuster T, Leimbacher W, Niederwieser A. Tetrahydrobiopterin biosynthesis. Studies with specifically labeled (2 H)NAD(P)H and 2H<sub>2</sub>O and of the enzymes involved. *Eur J Biochem.* 1985;148:413–9.
17. Inci Fisenk B, Us D, Ozcebe OI, Hascelik G. The value of increased neopterin levels in reducing transfusion-transmitted virus infections: detection of a donation from a HBsAg positive chronic carrier by screening of neopterin in Turkish blood donors. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:599–604.
18. Awasthi A, Kuchroo VK. Immunology. The yin and yang of follicular helper T cells. *Science.* 2009;325:953–5.
19. Demirturk N, Demirdal T, Aktepe OC, Aykin N, Orhan S, Cevik F. Serum neopterin levels in patients with HBV infection at various stages. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:903–5.
20. Djoba Siawaya JF, Ruhwald M, Eugen-Olsen J, Walzl G. Correlates for disease progression and prognosis during concurrent HIV/TB infection. *Int J Infect Dis.* 2007;11:289–99.
21. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab.* 2002;3:175–87.
22. Schröcksadel K, Widner B, Bergant A, Neurauter G, Schennach H, Schröcksadel H, et al. Longitudinal study of tryptophan degradation during and after pregnancy. *Life Sci.* 2003;72:785–93.
23. Kühnert M, Schmidt S. Changes in lymphocyte subsets during pregnancy and post-partum in cases of beginning eclampsia. *J Perinat Med.* 2000;28:389–98.
24. Shi M, Taylor JM, Fahey JL, Hoover DR, Muñoz A, Kingsley LA. Early levels of CD4, neopterin, and beta 2-microglobulin indicate future disease progression. *J Clin Immunol.* 1997;17:43–52.
25. Nishizawa H, Hasegawa K, Suzuki M, Achiwa Y, Kato T, Saito K, et al. Mouse model for allogeneic immune reaction against fetus recapitulates human pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:1–6.
26. Von Versen-Hoeynck FM, Hubel CA, Gallaher MJ, Gammill HS, Powers RW. Plasma levels of inflammatory markers neopterin, sialic acid, and C-reactive protein in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2009;22:687–92.
27. Ozler A, Turgut A, Sak ME, Evsen MS, Soyduinc HE, Evliyaoglu O, et al. Serum levels of neopterin, tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in preeclampsia: relationship with disease severity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:1707–12.
28. Müller TF, Trösch F, Ebel H, Grüssner RW, Feiber H, Göke B, et al. Pancreas-specific protein (PASP), serum amyloid A (SAA), and neopterin (NEOP) in the diagnosis of rejection after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transpl Int.* 1997;10:185–91.
29. Spencer ME, Jain A, Matteini A, Beamer BA, Wang NY, Leng SX, et al. Serum levels of the immune activation marker neopterin change with age and gender and are modified by race, BMI, and percentage of body fat. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:858–65.