



## clínica e investigación en ginecología y obstetricia

[www.elsevier.es/gine](http://www.elsevier.es/gine)



### ORIGINAL

## Proteína C reactiva en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas



CrossMark

E. Peña-Paredes\*, E. Reyna-Villasmil, J. Mejia-Montilla, N. Reyna-Villasmil,  
D. Torres-Cepeda y J. Santos-Bolívar

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

Recibido el 10 de septiembre de 2013; aceptado el 25 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 5 de julio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Proteína C reactiva;  
Preeclampsia;  
Embarazo

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las concentraciones de proteína C reactiva en pacientes con preeclampsia y en gestantes normotensas sanas.

**Método:** Se seleccionó a un total de 70 pacientes. Se incluyó a 35 pacientes con preeclampsia como los casos (grupo A) y a un grupo control seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares al grupo de estudio que consistió en 35 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 proteína C reactiva.

**Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de proteína C reactiva entre las pacientes en el grupo de estudio (grupo A:  $6,1 \pm 2,2$  mg/l) y las pacientes del grupo control (grupo B:  $3,5 \pm 0,8$  mg/l;  $p < 0,05$ ). Se observó una correlación débil, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = 0,314$ ;  $p < 0,05$ ) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = 0,266$ ;  $p < 0,05$ ). Un valor de corte de 180 pg/ml presentó un valor por debajo de la curva de 0,86, una sensibilidad del 76,3%, especificidad del 81,2%, valor predictivo positivo del 82,8% y valor predictivo negativo del 74,2%.

**Conclusiones:** Las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de proteína C reactiva al compararlas con gestantes normotensas sanas.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

C-reactive protein;  
Preeclampsia;  
Pregnancy

### C-reactive protein in preeclamptic and healthy normotensive patients

#### Abstract

**Objective:** To compare concentrations of C-reactive protein in patients with preeclampsia and healthy normotensive pregnant women.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com) (E. Peña-Paredes).

**Method:** We selected 70 patients. Thirty-five patients with preeclampsia were selected as cases (group A) and 35 healthy normotensive women with the same age and body mass index as those in group A were selected as controls (group B). Blood samples were collected in all patients before labor and immediately after diagnosis in group B to determine C-reactive protein concentrations.

**Results:** C-reactive protein concentrations differed significantly between patients in the study group (group A:  $6.1 \pm 2.2$  mg/l) and those in the control group (group B:  $3.5 \pm 0.8$  mg/l;  $P < .05$ ). There was a weak, positive and significant correlation with values of systolic blood pressure ( $r = .314$ ;  $P < .05$ ) and diastolic blood pressure ( $r = .266$ ;  $P < .05$ ). A cutoff value of 180 pg/ml had an area under the curve of 0.86, a sensitivity of 76.3%, specificity of 81.2%, positive predictive value of 82.8%, and a negative predictive value of 74.2%.

**Conclusions:** C-reactive protein concentrations were significantly higher in patients with preeclampsia than in healthy normotensive pregnant women.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La preeclampsia es un desorden propio del embarazo que está caracterizado por una amplia disfunción endotelial de la circulación materna que produce hipertensión (debido a la vasoconstricción generalizada), proteinuria (secundaria a la lesión glomerular) y edema causado por el aumento de la permeabilidad vascular<sup>1</sup>.

Se ha indicado que la preeclampsia es atribuible a una respuesta inflamatoria materna excesiva al embarazo, secundaria a la combinación de factores placentarios y maternos<sup>2</sup>. Los factores específicos que producen el daño endotelial en la preeclampsia son desconocidos, aunque se ha reportado la activación del sistema de coagulación, de las plaquetas y los neutrófilos que se localizan en el sitio de lesión vascular<sup>3</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es un indicador objetivo y sensible de la actividad inflamatoria general. Existe evidencia que apoya la designación de la PCR como poderoso factor predictor positivo para futuro riesgo cardiovascular<sup>4</sup>. Predice el riesgo cardiovascular de una gran cantidad de condiciones en especial de hombres y mujeres sin enfermedad cardiovascular preexistente, pacientes con angina estable o síndromes coronarios agudos preexistentes; se emplea también en el seguimiento de pacientes posterior a infartos miocárdicos y de aquellos con síndrome metabólico<sup>5</sup>.

Watts et al.<sup>6</sup> encontraron que la concentración promedio de PCR era mayor en las embarazadas que en las no embarazadas. Además, la duración del embarazo no afectaba las concentraciones séricas. Aunque la inflamación sistémica ha sido implicada en la patogénesis de la preeclampsia, son pocos los datos que se conocen sobre las concentraciones de este reactante de fase aguda en las pacientes con preeclampsia. Diferentes estudios han demostrado la utilidad de medir las concentraciones circulantes en el diagnóstico de infecciones subclínicas o inflamación en mujeres con rotura prematura de membranas para determinar el riesgo de parto pretérmino y la predicción del desarrollo de preeclampsia<sup>7</sup>.

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

## Método

Se seleccionó a un total de 70 pacientes. Se incluyó a 35 pacientes con preeclampsia en los casos (grupo A). El grupo control seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares al grupo de estudio consistió en 35 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 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 la PCR (por ejemplo, antihipertensivos).

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y, en el grupo de estudio, inmediatamente después del diagnóstico, antes de la administración de cualquier medicamento. La muestra se colocó en un tubo de vidrio seco, estéril y almacenado a temperatura ambiente. Posteriormente fue centrifugado a 4.000 rpm por 10 min y separado en alícuotas a las 2 h, y el suero se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la determinación. Las muestras fueron obtenidas de todas las participantes. Las concentraciones plasmáticas de PCR se midieron por radioensayo de quimioluminiscencia con coeficientes de variación intra- e interensayo de 8,7 y 7%, respectivamente. La sensibilidad de detección fue de 0,01 mg/dl.

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 ( $p > 0,05$ ) y posteriormente se utilizó la prueba t de Student para muestras no relacionadas para el análisis de

**Tabla 1** Características generales

|                                     | Grupo A preeclápticas (n = 35) | Grupo B controles (n = 35) | 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     |
| Peso materno (kg)                   | 89,3 ± 8,3                     | 86,9 ± 7,3                 | ns     |
| Peso del recién nacido al nacer (g) | 2.546 ± 225                    | 3.603 ± 398                | < 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/24h)                 | 2,14 ± 1,04                    | 0,15 ± 0,04                | < 0,05 |

los grupos y comparar las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre la PCR y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la PCR para el diagnóstico de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y 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 con relación a la edad materna, edad gestacional y el peso materno 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, presión arterial diastólica, peso del recién nacido al nacer y proteinuria ( $p < 0,05$ ).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedios de PCR entre las pacientes en el grupo de estudio ( $6,1 \pm 2,2$  mg/l) y las pacientes del grupo control ( $3,5 \pm 0,8$  mg/l;  $p < 0,05$ ).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de PCR y los valores de presión arterial, se observó una correlación débil, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = 0,314$ ;  $p < 0,05$ ) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = 0,266$ ;  $p < 0,05$ ). Se observó una correlación moderada, positiva y significativa con los valores de proteinuria ( $r = 0,341$ ;  $p < 0,05$ ).

En la [figura 1](#) se muestra la curva receptor-operador para la precisión de la PCR para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de corte de 4 mg/l presentó un valor por debajo de la curva de 0,86 con una sensibilidad del 76,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 59,8-88,5%), especificidad del 81,2% (IC del 95%: 63,5-92,8%), valor predictivo positivo del 82,8% (IC del 95%: 66,3-93,4%) y valor predictivo negativo del 74,2% (IC del 95%: 56,7-87,4%).

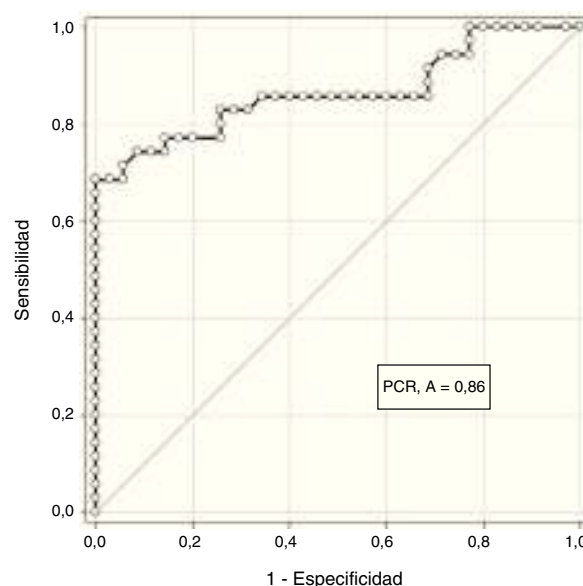
## Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de PCR en comparación con embarazadas normotensas sanas. Los resultados de la presente investigación confirman la

asociación de las concentraciones de PCR con los valores de presión arterial y proteinuria.

Aunque la patogénesis de la preeclampsia es desconocida, se ha implicado un proceso inflamatorio generalizado en su aparición<sup>8-10</sup>. La activación de los leucocitos circulantes, aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, aumento de la liberación de citocinas inflamatorias (como factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6) y activación anormal del sistema de coagulación en las preeclápticas comparadas con las embarazadas sanas apoyan esta hipótesis<sup>8-12</sup>. Más aún, Faas et al.<sup>13</sup> demostraron que una microdosis única intravenosa de endotoxina en ratas a los 14 días de gestación activa la aparición de hipertensión y proteinuria que persiste hasta el final del embarazo.

En forma adicional, las observaciones post-mortem en preeclápticas indican que en algunas circunstancias los hallazgos patológicos letales se asemejan a la reacción de Shwartzmam, una forma particular de respuesta inflamatoria a las endotoxinas en animales de experimentación<sup>14</sup>. Basados en esa evidencia, Boulanger et al.<sup>9</sup> sugirieron que la disfunción endotelial materna, que hasta ahora se pensaba que tenía un papel principal en el desarrollo de la preeclampsia, es solo un componente de una más amplia



**Figura 1** Curva operador-receptor para proteína C reactiva en el diagnóstico de preeclampsia.

alteración de todas las células en el compartimento vascular que induce una respuesta inflamatoria generalizada e intravascular al embarazo.

Las concentraciones de PCR están aumentadas en las embarazadas sanas en comparación con las mujeres no embarazadas<sup>15</sup>. La respuesta inflamatoria está incrementada durante el embarazo, lo que puede ser explicado por los diferentes estímulos que ocurren en cada una de las fases del embarazo, como la implantación, producción de interleucina 6 por los monocitos/macrófagos<sup>16</sup>, procesos necróticos asociados al envejecimiento placentario<sup>17</sup> e incrementos progresivos en las concentraciones de estrógenos durante el embarazo.

De acuerdo con informes previos<sup>18,19</sup> y los resultados de la presente investigación, la preeclampsia está asociada con un incremento en las concentraciones de PCR. Belo et al.<sup>20</sup> encontraron concentraciones significativamente más altas de PCR en preeclámpticas pero la significación estadística se perdió luego del ajuste del peso materno. Sharma et al.<sup>1</sup> demostraron valores más altos de PCR en las preeclámpticas comparadas con las normotensas sanas y con los controles sin embarazo. En la presente investigación se observaron concentraciones significativamente más altas en las preeclámpticas que en los controles con edades maternas, gestacionales e índices de masa corporal similares.

El uso potencial de la PCR como un marcador temprano ha sido estudiado, pero sigue siendo controversial. Aunque existe una asociación significativa entre las concentraciones durante el primer trimestre y el posterior desarrollo de preeclampsia<sup>21</sup>, un estudio previo<sup>22</sup> reportó que las concentraciones séricas de PCR a las 23-25 semanas de gestación eran similares entre las mujeres que desarrollaban preeclampsia y aquellas sin complicaciones durante el embarazo. La determinación de las concentraciones durante el tercer trimestre ha sido de gran ayuda en la predicción del pronóstico de las preeclámpticas<sup>23</sup>.

Tanto la proteinuria como la presión arterial son parámetros utilizados para establecer la severidad de la preeclampsia<sup>24</sup>. Los resultados de la presente investigación demostraron una correlación positiva entre las presiones arteriales y las concentraciones de PCR. Previamente se había reportado la correlación entre las concentraciones de PCR y los valores de presión arterial sistólica<sup>25</sup>, pero no se había demostrado que esto también ocurría con la presión arterial sistólica. Se ha descrito que la PCR es un marcador proinflamatorio y se correlaciona con la presión arterial en la población general<sup>5</sup> y la excreción de albúmina urinaria en pacientes con diabetes mellitus no insulínica<sup>26</sup>. Datos más recientes han demostrado que el daño endotelial es resultado de la alteración en la oxidación-reducción y contribuye con la aparición de la preeclampsia<sup>25</sup>. Duygu et al.<sup>4</sup> reportaron que el perfil inflamatorio era más pronunciado cuando el daño endotelial era más avanzado. Es bien conocido que la disfunción renal generalmente ocurre en la preeclampsia, en especial en las formas más severas. Se ha demostrado que en los casos de disfunción renal y endotelial existe incremento de los marcadores de inflamación como la PCR<sup>2,27</sup>.

El presente estudio fue realizado en mujeres con preeclampsia establecida y no fue posible determinar si el incremento en las concentraciones de PCR es causa o consecuencia de la enfermedad. Para comprobar la hipótesis de si

la inflamación es un factor de riesgo importante en la preeclampsia, sería necesario realizar un estudio longitudinal de las concentraciones de PCR y citocinas antes de la aparición de la preeclampsia.

Los hallazgos de esta investigación demuestran que las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de PCR al compararlas con gestantes normotensas sanas y su conexión con la severidad de la enfermedad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Sharma A, Satyam A, Sharma J. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* 2007;58:21-30.
- Tsioufis C, Dimitriadis K, Andrikou E, Thomopoulos C, Tsiachris D, Stefanadi E, et al. ADMA, C-reactive protein, and albuminuria in untreated essential hypertension: A cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:1050-9.
- Tosun M, Celik H, Avci B, Yavuz E, Alper T, Malatyaliolu E. Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:880-6.
- Duygu H, Zoghi M, Nalbantgil S, Ozerkan F, Cakir C, Ertas F, et al. High-sensitivity C-reactive protein may be an indicator of the development of atherosclerosis in myocardial bridging. *Int J Cardiol.* 2008;124:267-70.
- Olsen M, Christensen M, Hansen T, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is only weakly related to cardiovascular damage after adjustment for traditional cardiovascular risk factors. *J Hypertens.* 2006;24:655-61.
- Watts D, Krohn M, Wener M, Eschenbach D. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77:176-80.
- Hwang H, Kwon J, Kim M, Park Y, Kim Y. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98:105-9.
- Oggé G, Romero R, Chaiworapongsa T, Gervasi M, Pacora P, Erez O, et al. Leukocytes of pregnant women with small-for-gestational age neonates have a different phenotypic and metabolic activity from those of women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:476-87.
- Boulanger H, Flamant M. New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. *Nephrol Ther.* 2007;3:437-48.
- Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97-110.
- Lee V, Quinn P, Jennings S, Ng L. Neutrophil activation and production of reactive oxygen species in pre-eclampsia. *J Hypertens.* 2003;21:395-402.
- Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la enfermedad de la preeclampsia. *Gac Med Caracas.* 1999;107:505-16.
- Faas M, Broekema M, Moes H, van der Schaaf G, Heineman M, de Vos P. Altered monocyte function in experimental preeclampsia in the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1192-8.

14. McKay D, Merrill S, Weiner A, Hertig A, Reid D. The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis, and other acute fatal complications of pregnancy, and its possible relationship to the generalized Schwartzman phenomenon. *Am J Obstet Gynecol.* 1953;66:507–39.
15. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L, et al. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123:46–51.
16. Sacks G, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod.* 2004;19:1025–30.
17. De Meeus J, Pourrat O, Gombert J, Magnin G. C-reactive protein levels at the onset of labour and at day 3 post-partum in normal pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1998;25:9–11.
18. Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J, Füst G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol.* 2010;47:1500–6.
19. Deveci K, Sogut E, Evliyaoglu O, Duras N. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women at third trimester. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:94–8.
20. Belo L, Santos-Silva A, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L, Quintanilha A, et al. Neutrophil activation and C-reactive protein concentration in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22:129–41.
21. Tjoa M, van Vugt J, Go A, Blankenstein M, Oudejans C, van Wijk I. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol.* 2003;59:29–37.
22. Savvidou M, Lees C, Parra M, Hingorani A, Nicolaides K. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG.* 2002;109:297–301.
23. Uszy ski M, Uszy ski W. Coagulation and fibrinolysis in amniotic fluid: Physiology and observations on amniotic fluid embolism, preterm fetal membrane rupture, and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:165–74.
24. Sibai B, Stella C. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:481.
25. Kumru S, Aydin S, Gursu M, Ozcan Z. Changes of serum paraoxonase (an HDL-cholesterol-associated lipophilic antioxidant) and arylesterase activities in severe preeclamptic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114:177–81.
26. Choudhary N, Ahlawat R. Interleukin-6 and C-reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy: New evidence linking inflammation, glycemic control, and microalbuminuria. *Iran J Kidney Dis.* 2008;2:72–9.
27. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk C, ter Wee P, Donker A, Stehouwer C. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:892–8.