



## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



### ORIGINAL

## Concentraciones de neuroquinina B como marcador de riesgo en pacientes con preeclampsia

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

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

Recibido el 17 de agosto de 2011; aceptado el 4 de enero de 2012

Accesible en línea el 17 de marzo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Neuroquinina B;  
Preeclampsia;  
Embarazo

### KEYWORDS

Neurokinin B;  
Preeclampsia;  
Pregnancy

### Resumen

**Objetivo:** Establecer la utilidad de las concentraciones de neuroquinina B como marcador de riesgo en pacientes con preeclampsia.

**Método:** Se seleccionó a un total de 100 pacientes. Se incluyeron 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 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 neuroquinina B.

**Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de neuroquinina B entre las pacientes en el grupo de estudio (grupo A;  $16,3 \pm 9,6$  ng/l) y las pacientes del grupo control (grupo B;  $3,5 \pm 2,0$  ng/l;  $p < 0,05$ ). Se observó una correlación positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica y diastólica ( $p < 0,05$ ). Un valor de corte de 5 pg/ml presentó un valor por debajo de la curva de 0,93 y tiene una sensibilidad del 75,0%, una especificidad del 87,5%, un valor predictivo positivo del 90,0% y un valor predictivo negativo del 70,0% con una exactitud diagnóstica de 81,2%.

**Conclusiones:** Las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de neuroquinina B al compararlas con gestantes normotensas sanas. Este péptido es útil como marcador de riesgo en pacientes con preeclampsia.

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

### Neurokinin B concentrations as a risk marker in preeclamptic patients

### Abstract

**Objective:** To establish the usefulness of neurokinin B concentrations as a risk marker in patients with preeclampsia.

\* Autor para correspondencia.

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

**Method:** A total of 100 patients were selected. Fifty patients with preeclampsia were selected as cases (group A) and 50 healthy normotensive pregnant women with a similar age and body mass index to the study group were selected as controls (group B). Blood samples were collected in all patients before labor and immediately after diagnosis in group B to determine neurokinin B concentrations.

**Results:** Statistically significant differences in neurokinin B concentrations were found between group A ( $16.3 \pm 9.6$  ng/L) and group B ( $3.5 \pm 2.0$  ng/L;  $P < .05$ ). There was a positive and significant correlation with values of systolic and diastolic blood pressure ( $P < .05$ ). A cut-off value of 5 pg/ml had a value under the curve of 0.93, sensitivity of 75.0%, specificity of 87.5%, a positive predictive value of 90.0%, a negative predictive value of 70.0%, and a diagnostic accuracy of 81.2%.

**Conclusions:** Concentrations of neurokinin B were significantly higher in patients with preeclampsia than in healthy normotensive pregnant women. This peptide is useful as a risk marker in patients with preeclampsia.

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

## Introducción

La patogénesis de la preeclampsia es compleja; en ella interactúan numerosos factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Se ha sugerido que la preeclampsia es una enfermedad de 2 etapas<sup>1</sup>. La primera etapa es asintomática, caracterizada por el desarrollo placentario anormal durante el primer trimestre, produciendo insuficiencia placentaria y liberación de una cantidad excesiva de materiales placentarios a la circulación materna. Esto lleva a la aparición de una segunda etapa sintomática, en la cual la embarazada desarrolla la hipertensión característica, alteraciones renales y proteinuria<sup>2</sup>.

Sobre la base de las observaciones respecto de que la única cura definitiva de la preeclampsia es la extracción de la placenta, es razonable admitir que la placenta desempeña un papel central en la patogénesis de la enfermedad. El examen patológico de las placentas de las pacientes con preeclampsia generalmente revela la presencia de infartos placentarios y estrechamiento esclerótico de las arterias y arteriolas, con disminución característica de la invasión endovascular del citotrofoblasto y remodelación inadecuada de las arterias espirales uterinas<sup>3</sup>. En las pacientes con preeclampsia, el incremento el flujo sanguíneo uteroplacentario no va 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 perivasculares<sup>4</sup>.

La neuroquinina B (NKB) es un péptido de la familia de la taquiquininas, que incluyen la sustancia P y la neuroquinina A. Su expresión está limitada a las células nerviosas terminales. Debido a que se expresa en la porción externa del sinciotrofoblasto de la placenta, puede ser fácilmente secretada a la circulación materna y unirse a los receptores 3 de neuroquinina<sup>5,6</sup>. Los receptores de neuroquinina se han encontrado en diferentes localizaciones y sus acciones biológicas incluyen transmisión del dolor, inflamación neurogénica, contracción del músculo liso y activación del sistema inmunitario<sup>7</sup>.

En respuesta a la hipoxia placentaria, la liberación de NKB a la circulación placentaria puede activar los receptores de neuroquinina en la circulación materna, produciendo vasoconstricción mesentérica, la cual reduciría el flujo sanguíneo

hepático y aumentaría la frecuencia cardíaca materna para satisfacer las necesidades del útero y la placenta, incrementando la presión arterial materna<sup>8</sup>. La placenta podría secretar la NKB en la circulación materna si la invasión trofoblástica defectuosa no puede corregirse después del primer trimestre<sup>9</sup>. Mientras que la producción placentaria de NKB se incrementa gradualmente durante el embarazo normal, alcanzando sus concentraciones más altas al término de este<sup>10</sup>, su papel en la preeclampsia no es del todo conocido. La NKB es uno de los varios factores circulantes relevantes en la invasión del trofoblasto que son estudiados en la actualidad.

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de las concentraciones de NKB como marcador de riesgo en pacientes con preeclampsia.

## Método

Se seleccionó a un total de 100 pacientes. Se incluyó a 50 pacientes con preeclampsia como casos (grupo A) y un grupo 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 gestación<sup>2</sup>.

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 NKB (p. ej., antihipertensivos).

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

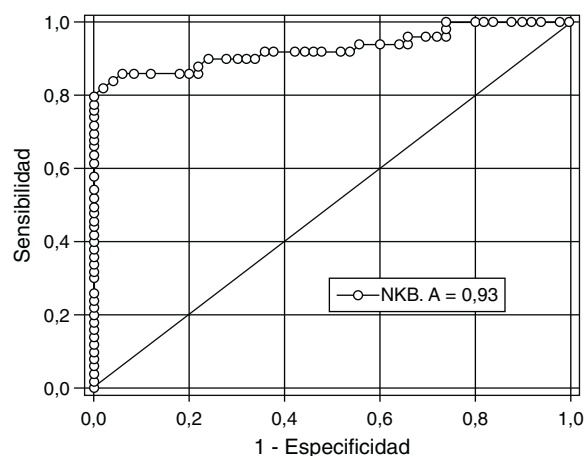
vena antecubital y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente, fueron mezcladas con EDTA-aprotinina y congeladas. Se agregó ácido trifluoroacético en una cantidad similar a la muestra y fueron centrifugadas a 1.700 g por 20 min y almacenadas posteriormente a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de NKB en cada muestra (EIA neurokinin B; Peninsula Laboratories Inc.). Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las 2 mediciones fue el resultado final. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 12%.

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 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 NKB y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la NKB para el diagnóstico de preeclampsia se presenta en función de la sensibilidad, la especificidad, el 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 dos grupos de pacientes se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, la edad gestacional al momento del parto 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 peso del recién nacido al nacer, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la proteinuria ( $p < 0,05$ ).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes en el grupo de estudio (grupo A;  $16,3 \pm 9,6 \text{ ng/l}$ ) y las pacientes del grupo control (grupo B;  $3,5 \pm 2,0 \text{ ng/l}$ ;  $p < 0,05$ ). Al realizar la correlación entre las concentraciones de NKB y los valores de presión arterial, se observó una correlación moderada, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r = 0,655$ ;  $p < 0,05$ ) y con los valores de presión arterial diastólica ( $r = 0,626$ ;  $p < 0,05$ ).



**Figura 1** Curva operador-receptor para neuroquinina B en el diagnóstico de preeclampsia.

En la [figura 1](#) se muestra la curva receptor/operador para la precisión de la NKB 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 75,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 62,1-85,2), una especificidad del 87,5% (IC del 95%, 73,1-95,8), un valor predictivo positivo del 90,0% (IC del 95%, 78,2-96,6) y valor predictivo negativo del 70,0% (IC del 95%, 55,3-82,1) con una exactitud diagnóstica de 81,2%.

## Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de NKB en comparación con gestantes normotensas sanas. Se piensa que la NKB, única taquiquinina que se expresa en la placenta, junto con otras citocinas (como el factor de crecimiento y transformación beta 1, la interleucina 6 y la interleucina 10) están involucradas en la disfunción de las células endoteliales descrita en la preeclampsia, debido a las evidencias de las concentraciones alteradas de estas citocinas en las pacientes con preeclampsia comparadas con controles sanos<sup>11-13</sup>.

Los resultados de esta investigación confirman los resultados publicados por Paige et al.<sup>14</sup>, que reportaron concentraciones altas de NKB en pacientes con preeclampsia en el

**Tabla 1** Características generales

	Grupo A Pacientes con preeclampsia (n = 50)	Grupo B Controles (n = 50)	p
Edad materna, años	22,3 $\pm$ 2,6	21,3 $\pm$ 3,8	ns
Edad gestacional al momento del parto, semanas	36,9 $\pm$ 1,9	37,3 $\pm$ 2,0	ns
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,6 $\pm$ 1,7	27,5 $\pm$ 1,7	ns
Peso del recién nacido al nacer, g	3.603 $\pm$ 198	2.546 $\pm$ 225	< 0,05
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
Proteinuria, g/24 h	2,24 $\pm$ 1,29	0,15 $\pm$ 0,04	< 0,05

tercer trimestre. D'Anna et al.<sup>10</sup> reportaron un aumento leve pero significativo de las concentraciones de NKB durante el embarazo, con las concentraciones más altas durante el término. Se ha demostrado que la expresión del gen TAC3 que codifica la NKB es significativamente más alta en las placentas de las pacientes con preeclampsia, sugiriendo que este podría tener un papel en el mecanismo que lleva al incremento de las concentraciones circulantes de NKB en el plasma de las pacientes con preeclampsia<sup>15</sup>. Debido a esto, se ha propuesto que la excesiva secreción de NKB durante el tercer trimestre del embarazo se asocia a la presencia de hipertensión durante el embarazo<sup>16</sup>.

La NKB es sustrato de los inhibidores de la taquikinasas endógenos, especialmente la endopeptidasa neutra 3.4.24.11 (NEP)<sup>17</sup>. Las concentraciones de NEP son reguladas por el embarazo y disminuyen cerca del término; el incremento en las concentraciones de NKB puede ser debido a los cambios en su inhibidor. Esta enzima es una peptidasa unida a la membrana que está presente en muchos tejidos, incluyendo el músculo liso uterino, la placenta, el líquido amniótico y el plasma<sup>18,19</sup>. Li et al.<sup>20</sup> encontraron un aumento en la expresión de la NEP placentaria en la preeclampsia, lo cual sugiere que esta enzima está involucrada en los cambios fisiopatológicos de la preeclampsia. Esto puede explicar las elevadas concentraciones de NKB en las pacientes con preeclampsia en los diferentes estudios.

Page et al.<sup>14</sup> propusieron que la NKB puede actuar sobre los receptores 1 y 3 de la neuroquinina en las plaquetas y los monocitos, lo que llevaría a producir complicaciones en las pacientes con preeclampsia, como el síndrome de HELLP. Si se une al receptor periférico, las concentraciones detectables deberían ser más bajas, a diferencia de las concentraciones altas reportadas en esta investigación y en informes previos<sup>21</sup>. Se ha sugerido que el receptor 3 de la neuroquinina puede desempeñar un papel local en la inhibición de la liberación de óxido nítrico, ya que se ha demostrado que las células del trofoblasto expresan la sintetasa de óxido nítrico inducible en la arteria uterina<sup>22,23</sup>.

Las concentraciones elevadas de NKB estimulan los receptores 3 de neuroquinina, lo que puede llevar a constricción y contracción de las venas mesentéricas y hepáticas, lo cual incrementa la presión arterial y el daño potencial de los riñones y el hígado; más aun, la reducción en el flujo sanguíneo hepático produce acumulación de productos tóxicos del metabolismo, como los peróxidos lipídicos, lo cual puede contribuir al daño y la disfunción endotelial<sup>16</sup>. Sin embargo, Wareing et al.<sup>24</sup> no encontraron evidencias que la NKB altere la respuesta vasoactiva de las arterias mesentéricas de las ratas.

La NKB no produce la alteración de la invasión del trofoblasto, pero sus potentes propiedades vasoactivas pueden estar involucradas en las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. En respuesta a la isquemia secundaria a la alteración de la placentación, la unidad fetoplacentaria envía una señal a la circulación materna para maximizar el flujo sanguíneo materno<sup>14</sup>. Las concentraciones también pueden ser responsables de las complicaciones cerebrales, debido a que se ha demostrado que las concentraciones intravasculares altas de sustancia P (otra taquiquinina) dilatan los vasos sanguíneos cerebrales a través de los receptores 1 de neuroquinina que se encuentran en el endotelio<sup>25-27</sup>.

Esta investigación también demostró que existe una correlación entre las concentraciones de NKB y los valores de presión arterial sistólica y diastólica. Los resultados de las correlaciones demostrarían que las concentraciones de NKB tienen relación directa con la severidad de la preeclampsia.

La disponibilidad de la NKB como una prueba diagnóstica es importante. Un marcador selectivo debe ser uno que pueda predecir o acompañe en forma específica y esté ausente en otras enfermedades<sup>16</sup>. Los hallazgos de esta investigación demuestran que la NKB puede ser de utilidad para diferenciar la preeclampsia de otros estados hipertensivos del embarazo.

## Conclusión

Los hallazgos de esta investigación demuestran que las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones significativamente más altas de NKB al compararlas con gestantes normotensas sanas y que este péptido es útil como marcador de riesgo en pacientes con preeclampsia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Myatt L, Webster R. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009;7:375-84.
2. Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97-110.
3. Caniggia I, Winter J, Lye S, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta.* 2000;21:S25-30.
4. Katabuchi H, Yih S, Ohba T, Matsui K, Takahashi K, Takeya M, et al. Characterization of macrophages in the decidual atherotic spiral artery with special reference to the cytology of foam cells. *Med Electron Microsc.* 2003;36:253-62.
5. Page N, Woods R, Lowry P. A regulatory role for neurokinin B in placental physiology and pre-eclampsia. *Regul Pept.* 2001;98:97-104.
6. Zhou Y, Damsky C, Fisher S. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99:2152-64.
7. Almeida T, Rojo J, Nieto P, Pinto F, Hernandez M, Martín J, et al. Tachykinins and tachykinin receptors: structure and activity relationships. *Curr Med Chem.* 2004;11:2045-81.
8. Berthiaume N, Claing A, Regoli D, Warner T, D'Orléans-Juste P. Characterization of receptors for kinins and neurokinins in the arterial and venous mesenteric vasculatures of the guinea-pig. *Br J Pharmacol.* 1995;115:1319-25.
9. Zulfikaroglu E, Ugur M, Taflan S, Ugurlu N, Atalay A, Kalyoncu S. Neurokinin B levels in maternal and umbilical cord blood in preeclamptic and normal pregnancies. *J Perinat Med.* 2007;35:200-2.
10. D'Anna R, Corrado F, Baviera G, Jasonni V. Neurokinin B peptide levels in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;103:101-2.
11. Geissbuehler V, Hillermann R, Czarniecki J, Gebhardt S, Forst S, Eberhard J, et al. Third trimester plasma neurokinin B levels in women with and without preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21:95-100.

12. 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.
13. Geissbuehler V, Moser R, Zimmermann K, Hillermann R, Czarniecki J, Gebhardt S, et al. Altered plasma neurokinin B levels in patients with pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276:151–7.
14. Page N, Woods R, Gardiner S, Lomthaisong K, Gladwell R, Butlin D, et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature*. 2000;405:797–800.
15. Page N, Dakour J, Morrish D. Gene regulation of neurokinin B and its receptor NK3 in late pregnancy and pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2006;12:427–33.
16. Page N, Lowry P. Is 'pre-eclampsia' simply a response to the side effects of a placental tachykinin. *J Endocrinol*. 2000;167:355–61.
17. Patak E, Pennefather J, Story M. Effects of tachykinins on uterine smooth muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27:922–7.
18. Oefner C, D'Arcy A, Hennig M, Winkler F, Dale G. Structure of human neutral endopeptidase (Neprilysin) complexed with phosphoramidon. *J Mol Biol*. 2000;296:341–9.
19. Spillantini M, Sicuteri F, Salmon S, Malfroy B. Characterization of endopeptidase 3.4.24.11 (enkephalinase) activity in human plasma and cerebrospinal fluid. *Biochem Pharmacol*. 1990;39:1353–6.
20. Li X, Moutquin J, Deschênes J, Bourque L, Marois M, Forest J. Increased immunohistochemical expression of neutral metalloendopeptidase (enkephalinase; EC 3.4.24.11) in villi of the human placenta with pre-eclampsia. *Placenta*. 1995;16:435–45.
21. Schlembach D, Scalera F, Fischer T, Marx S, Beinder E, Garfield R. Neurokinin B peptide serum levels are higher in normotensive pregnant women than in preeclamptic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1418–22.
22. Nelson S, Steinsland O, Wang Y, Yallampalli C, Dong Y, Sanchez J. Increased nitric oxide synthase activity and expression in the human uterine artery during pregnancy. *Circ Res*. 2000;87:406–11.
23. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, et al. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG*. 2004;111:1046–50.
24. Wareing M, Bhatti H, O'hara M, Kenny L, Warren A, Taggart M, et al. Vasoactive effects of neurokinin B on human blood vessels. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:196–202.
25. Jansen I, Alafaci C, McCulloch J, Uddman R, Edvinsson L. Tachykinins (substance P, neurokinin A, neuropeptide K, and neurokinin B) in the cerebral circulation: vasomotor responses in vitro and in situ. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11:567–75.
26. Kobari M, Tomita M, Tanahashi N, Yokoyama M, Takao M, Fukuuchi Y. Intravascular substance P dilates cerebral parenchymal vessels through a specific tachykinin NK1 receptor in cats. *Eur J Pharmacol*. 1996;317:269–74.
27. Shimizu T, Koto A, Suzuki N, Morita Y, Takao M, Otomo S, et al. Occurrence and distribution of substance P receptors in the cerebral blood vessels of the rat. *Brain Res*. 1999;830:372–8.