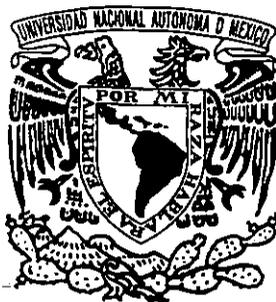


31960

1

RECEBIDA EN LA SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
MEXICO D.F. 15 DE ABRIL DE 2001



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES DE
POSGRADO IZTACALA

CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE INDICADORES
BIOQUÍMICOS EN LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA Y
SU ASOCIACIÓN CON LA SEVERIDAD DE
ESTA ENFERMEDAD.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
(BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN)

P R E S E N T A

ALEJANDRO GONZÁLEZ GLEASON

DIRECTORA: DRA. MARÍA EUGENIA CHAVARRÍA OLARTE

LOS REYES IZTACALA,

MÉXICO 2001

287930



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIRECTORA:

Doctora en Ciencias María Eugenia Chavarría Olarte

Investigador Asociado C. Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Hospital de Gineco-obstetricia "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social.

REVISORES:

Doctora en Ciencias Nieves Pedrón Nuevo

Investigador Titular C. Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Hospital de Gineco-obstetricia "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social.

Doctor en Ciencias Luis Arturo Baiza Gutman.

Investigador Titular C. Escuela Nacional De Estudios Profesionales Iztacala, UNAM.

Maestro en Ciencias Saul Vital Reyes

Profesor Titular de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia. Hospital de Gineco-obstetricia No 3 "Centro Médico Nacional la Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

Maestro en Ciencias Juan Carlos Martínez Chéquer

Investigador Asociado A. Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva . Hospital de Gineco-obstetricia "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres Carlos de Jesús González Reyes, María Eugenia Gleason de González; a mi abuela María del Consuelo Maciel viuda de Gleason; a mis hermanos Juan Carlos, Martín Ricardo y Leonardo González Gleason y muy especial a mi esposa Verónica Sánchez Aguirre, a su madre Olga Lozano y a mis adorados hijos Alejandro y Diego Alonso, por haberme apoyado durante el día y la noche para poder llevar a cabo la terminación de esta tesis.

GRACIAS a la dirección y al aprecio de mi tutora María Eugenia Chavarría Olarte.

GRACIAS al apoyo de Alejandro Reyes Fuentes.

GRACIAS al apoyo de mis apreciables amigos y compañeros Nieves, Ruth, Sandra Luz, Jorge, Marco, Leobardo, Manolo, Edgar, David, Yolanda, Margarita, Marcela, Isaura y Roberto.

INDICE.

1	RESUMEN	1
2	INTRODUCCION.	3
3	DEFINICION.	4
4	ANTECEDENTES HISTORICOS.	4
5	EPIDEMIOLOGIA.	7
6	ANATOMIA DEL UTERO.	12
7	FERTILIZACION.	16
8	DESARROLLO EMBRIONARIO TEMPRANO.	28
9	PREIMPLANTACION EMBRIONARIA Y RECEPTIVIDAD UTERINA.	30
10	IMPLANTACION EMBRIONARIA EN EL HUMANO.	35
11	PLACENTA HUMANA.	43
12	TEORIAS ACTUALES DE LA FISIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA	48
13	MARCADORES ESTUDIADOS.	64
14	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	72
15	HIPOTESIS.	73
16	OBJETIVOS.	73
17	MATERIAL Y METODOS.	75
18	RESULTADOS.	88
19	DISCUSION.	91
20	CONCLUSIONES.	96
21	BIBLIOGRAFIA.	97
22	TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS	120

INDICE DE FIGURAS.

- 1 Aparato genital femenino
- 2 Cambios histológicos de las células del endometrio en la fase proliferativa y secretora de un ciclo menstrual normal.
- 3 Cambios histológicos de las células del endometrio al final de un ciclo menstrual normal y al inicio del embarazo.
- 4 Componentes de la zona pelúcida y de la superficie del espermatozoide que intervienen en el reconocimiento de las gametas en los mamíferos.
- 5 Reacción acrosomal, penetración del espermatozoide al espacio perivitelino y fusión de sus membranas con la del ovocito, en los mamíferos.
- 6 Reacción cortical de zona en un ovocito de mamífero.
- 7 Fecundación de un óvulo de mamífero, división del cigoto y formación de los dos primeros blastómeros.
- 8 Segmentación del huevo humano.
- 9 Formación del blastocisto.
- 10 Blastulación salida del blastocisto de la zona pelúcida e implantación.
- 11 Deciduas humanas.
- 12 Embrión del octavo-décimo día de edad de fecundación, implantándose.
- 13 Interrelación de las prostaglandinas con los ácidos grasos esenciales.
- 14 Metabolismo del ácido araquidónico.
- 15 Biosíntesis de las prostaglandinas y tromboxanos.

INDICE DE TABLAS.

TABLA

CONTENIDO

- 1 Criterios diagnósticos de la preeclampsia.
- 2 Factores de riesgo asociados a la preeclampsia eclampsia.
- 3 Preparación de los estándares para los análisis de TxB_2 y de 6-ceto-PGF $_{1\alpha}$.
- 4 Esquema general del RIA (TxB_2 y 6-ceto-PGF $_{1\alpha}$).
- 5 Características clínicas de las pacientes.
- 6 Presión arterial máxima registrada.
- 7 Estudios de laboratorio.
- 8 Marcadores bioquímicos.
- 9 Regresión logística.

INDICE DE GRAFICAS.

GRAFICA

- 1 Curva estándar de fibronectina ED1+.
- 2 Concentración de fibronectina ED1+.
- 3 Actividad de antitrombina III.
- 4 Concentración de prostaciclina.
- 5 Concentración de tromboxano.
- 6 Cociente prostaciclina/tromboxano.

RESUMEN

Se ha demostrado que las concentraciones de moléculas asociadas con el daño endotelial, la coagulación y la vasoconstricción están alteradas en la preeclampsia-eclampsia, sin haberse evaluado su relación con los diferentes grados de severidad de esta entidad.

Objetivo. Determinar el grado de asociación entre las concentraciones plasmáticas de fibronectina ED1+, antitrombina III, prostaciclina, tromboxano y el índice de prostaciclina/tromboxano y la severidad de la preeclampsia.

Métodos. Se tomó una muestra de sangre periférica en 218 mujeres en el tercer trimestre de la gestación, que ingresaron al Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala" con los diagnósticos de preeclampsia leve (n=106), preeclampsia severa (n=70), síndrome de HELLP (n=23) o eclampsia (n=19). Los plasmas se almacenaron a -70°C hasta su análisis. La fibronectina ED1+ se midió mediante análisis inmunoenzimático; la actividad de antitrombina III mediante análisis amidolítico automatizado y los metabolitos estables 6-ceto-prostaglandina $\text{F}_{1\alpha}$ y tromboxano B_2 se cuantificaron mediante radioinmunoanálisis. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA y regresión logística.

Resultados. La edad materna fue similar en todas las pacientes. En los grupos con cuadros graves predominó la prematurez y el bajo peso al nacer de los productos. La concentración de fibronectina fue semejante en los cuatro grupos. La antitrombina III fue significativamente menor en las pacientes con HELLP. En los casos de preeclampsia severa y de HELLP las concentraciones de prostaciclina (Pc) y tromboxano (Tbx) fueron mayores y el índice Pc/Tbx fue menor. Aquellas pacientes que presentaron concentraciones más elevadas de tromboxano y un índice Pc/Tbx más bajo, tuvieron mayor probabilidad de desarrollar cuadros graves de preeclampsia (5 veces), así como de tener productos prematuros (12 veces) que las pacientes con preeclampsia leve.

Conclusiones. Los resultados muestran asociación entre antitrombina III, la prostaciclina, el tromboxano y la gravedad de la preeclampsia. Estos compuestos se encuentran significativamente más alterados en el síndrome de HELLP, probablemente por el mayor compromiso orgánico y vascular. Se propone la determinación de estos compuestos en aquellas pacientes que inician el padecimiento, ya que puede ser de utilidad para predecir la severidad de la preeclampsia.

1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia-eclampsia es un síndrome que ha sido estudiado desde los tiempos de Hipócrates (Chesley LC, 1978). En el momento actual se postula que la preeclampsia-eclampsia es una patología multifactorial y multisistémica. Existen evidencias que señalan que la preeclampsia es el resultado de una implantación deficiente del trofoblasto debido probablemente a mecanismos inmunogenéticos (Bowen JA y Hunt JS, 2000; Taylor RN, 1997). Esta implantación deficiente se traduce en una perfusión restringida del tejido placentario, lo cual induce la liberación de varios factores a la circulación sistémica que modifican la estructura y la función de las células endoteliales, activan la cascada de coagulación y aumentan la sensibilidad a los agentes vasopresores que normalmente se encuentran en la circulación (Broughton-Pipkin F y Rubin PC, 1994; Roberts JM y Redman CWG, 1993). Estos agentes producen vasoconstricción generalizada, aumento en la resistencia vascular sistémica con perfusión restringida de los órganos maternos principalmente del riñón, del hígado, del cerebro así como la distribución anormal de los líquidos en el espacio extracelular (Arbogast BW y col, 1994; Broughton-Pipkin F y Rubin PC, 1994; Many A, 2000; Roberts JM y Redman CWG, 1993). Estos cambios patológicos generalmente anteceden al incremento en la presión sanguínea (Arbogast BW y col, 1994).

Existen varias moléculas asociadas con el daño endotelial, la coagulación y la vasoconstricción, cuya concentración en el plasma se ha demostrado alterada en los casos de preeclampsia, sin que se haya analizado hasta ahora su asociación con la presentación de las formas graves de esta patología. Entre ellas están la fibronectina y su epítopo ED1+ (intracelular), la antitrombina III, la prostaciclina y el tromboxano (Arbogast BW y col, 1994; Conde-Agudelo A y col, 1994; Roberts JM y Redman CWG, 1993).

2. DEFINICIÓN

La preeclampsia-eclampsia es un padecimiento que se presenta a partir de la vigésima semana del embarazo, durante el parto y el puerperio. Esta patología se caracteriza por hipertensión arterial, proteinuria y edema y en los casos más graves por la presencia de convulsiones y/o coma. En este último caso la complicación se denomina eclampsia (IMSS, 1995).

La severidad de la preeclampsia se determina mediante la valoración de la frecuencia e intensidad de las anormalidades señaladas en la tabla 1.

3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Leon Chesley, director de la Escuela Americana de Preeclampsia mencionó en su libro "Hypertensive Disorders in Pregnancy", que el investigador Francés De Sauvage fue el primero en introducir el término "*preeclampsia parturientum*" en 1739 (Chesley LC, 1978). De Sauvage sustentó sus conocimientos en las teorías Hipocráticas e introdujo el término de "relámpago", del Griego "εχλαυφειν", para describir la presentación fulminante e inexplicable de las convulsiones en el embarazo o el puerperio (Arbogast BW y Taylor RN, 1996).

En la época posnapoleónica francesa, la ciencia tuvo avances significativos con la aparición de los laboratorios de biología y la aplicación de técnicas bioquímicas, que dieron respuesta a la mayoría de las interrogantes médicas. Claude Bernard y Rudolf Virchow introdujeron nuevos conceptos en la fisiología renal y Lever describió la presencia de alteraciones en el balance del nitrógeno y las proteínas renales en las mujeres preeclámpicas. Él concluyó que la proteinuria es un precursor de la fase convulsiva en la eclampsia (Arbogast BW y Taylor RN, 1996).

2. DEFINICIÓN

La preeclampsia-eclampsia es un padecimiento que se presenta a partir de la vigésima semana del embarazo, durante el parto y el puerperio. Esta patología se caracteriza por hipertensión arterial, proteinuria y edema y en los casos más graves por la presencia de convulsiones y/o coma. En este último caso la complicación se denomina eclampsia (IMSS, 1995).

La severidad de la preeclampsia se determina mediante la valoración de la frecuencia e intensidad de las anormalidades señaladas en la tabla 1.

3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Leon Chesley, director de la Escuela Americana de Preeclampsia mencionó en su libro "Hypertensive Disorders in Pregnancy", que el investigador Francés De Sauvage fue el primero en introducir el término "*preeclampsia parturientum*" en 1739 (Chesley LC, 1978). De Sauvage sustentó sus conocimientos en las teorías Hipocráticas e introdujo el término de "relámpago", del Griego "εχλαυφειν", para describir la presentación fulminante e inexplicable de las convulsiones en el embarazo o el puerperio (Arbogast BW y Taylor RN, 1996).

En la época posnapoleónica francesa, la ciencia tuvo avances significativos con la aparición de los laboratorios de biología y la aplicación de técnicas bioquímicas, que dieron respuesta a la mayoría de las interrogantes médicas. Claude Bernard y Rudolf Virchow introdujeron nuevos conceptos en la fisiología renal y Lever describió la presencia de alteraciones en el balance del nitrógeno y las proteínas renales en las mujeres preeclámpicas. Él concluyó que la proteinuria es un precursor de la fase convulsiva en la eclampsia (Arbogast BW y Taylor RN, 1996).

A finales del siglo XIX y principios del siglo XX apareció en la literatura médica el término "toxemia" y se postuló que las manifestaciones clínicas de la preeclampsia eran el reflejo de una autointoxicación, producida por agentes nocivos acumulados en la circulación materna. En el año de 1875 se asoció a la hipertensión arterial con la preeclampsia (Arbogast BW y Taylor RN, 1996).

En esa época se inició también el análisis histológico de los órganos de mujeres que habían padecido preeclampsia. Uno de los hallazgos que llamó poderosamente la atención a los investigadores fue la presencia de múltiples infartos en el tejido placentario de estas mujeres. Cuando se inyectaron extractos de estas placentas en modelos experimentales, se observó que estos animales desarrollaron espasmos del lecho vascular, necrosis hemorrágica del lóbulo hepático, daño del endotelio vascular del glomérulo renal y convulsiones (Arbogast BW y Taylor RN, 1996).

En la época de la Segunda Guerra Mundial los conceptos establecidos sobre la patogénesis de la preeclampsia se unificaron, considerando a la isquemia uterina como uno de los factores desencadenantes de las manifestaciones clínicas. Estudios epidemiológicos clasificaron a la isquemia uterina como relativa o absoluta según el caso en que se presentara: embarazos múltiples, mola hidatidiforme, hidramnios, esclerosis microvascular generalizada asociada con la Diabetes Mellitus, hipertensión arterial esencial y enfermedades de la colágena. Esta teoría fue postulada por Ernest Page (Page E, 1939) y William Dieckman (Dieckman W, 1941) quienes por sus conceptos novedosos a cerca de la fisiopatología de la preeclampsia fueron considerados en aquella época como los investigadores más importantes en la materia.

Brosens y col. (1972) y Pijnenborg y col. (1991), postularon que la invasión del trofoblasto hacia la decidua y al miometrio proximal, está regulada durante todo el embarazo. Al estudiar cortes del lecho placentario mediante

inmunohistoquímica, encontraron que las arterias espirales del útero de la madre preecláptica no son remodeladas debido a una invasión insuficiente del trofoblasto fetal; consecuentemente en este caso no se producen modificaciones en el calibre de este sistema vascular, reduciéndose así el flujo sanguíneo útero-placentario.

Actualmente se ha demostrado que la preeclampsia-eclampsia es consecuencia de una implantación deficiente de la placenta. Posteriormente a que se demostró la participación del daño a la célula endotelial en la fisiopatología de este síndrome, se han logrado avances importantes en la identificación de los agentes causales de la mayoría de los signos y síntomas observados en el mismo (Arbogast BW y Taylor RN, 1996).

Entre los primeros autores que propusieron la participación del daño de la célula endotelial del glomérulo renal y de la arteria uterina en la fisiopatología de la preeclampsia se encuentran Friedman y col. (1991). Ellos analizaron mediante técnicas histoquímicas cortes de tejido placentario proveniente de mujeres preeclápticas y observaron la presencia de lesiones similares a las descritas en el infarto agudo del miocardio. Estas se caracterizaban por depósitos grasos y formación de placas de ateroma en la pared de los vasos. Estas lesiones se observaron también en el glomérulo renal y en la decidua de estas mujeres y se les denominó como aterosclerosis glomerular o glomeruloendoteliosis, la cual es considerada desde entonces como un signo patognomónico de la preeclampsia. Sus resultados mostraron además la presencia de edema endotelial, de depósitos de fibrina en la capa subíntima y acúmulo de macrófagos grasos en los vasos afectados por la aterosclerosis (Roberts JM, 1993).

Se han propuesto numerosas teorías acerca del origen de la preeclampsia, sin que hasta la fecha haya sido posible esclarecer por completo las causas de este síndrome, motivo por el que aún se identifica como la "enfermedad de

las mil teorías". Sin embargo, gracias a los avances de la biología molecular actualmente se cuenta con mejores alternativas para encontrar el punto clave que nos ofrezca nuevas perspectivas de mejorar el pronóstico del binomio materno-fetal en la preeclampsia.

4. EPIDEMIOLOGÍA.

Como se mencionó anteriormente, la preeclampsia-eclampsia es un padecimiento que se presenta fundamentalmente en la segunda mitad del embarazo y por definición, de la semana 20 en adelante. Sin embargo, debe tenerse presente que en los casos de embarazo múltiple o enfermedad trofoblástica, puede presentarse antes de la semana mencionada (IMSS, 1995).

Existen ciertos factores o características que incrementan significativamente el riesgo de presentar preeclampsia, las cuales se señalan en la tabla 2.

Las complicaciones hipertensivas del embarazo siguen siendo hasta el momento actual una de las causas más importantes de morbilidad y de muerte materna en casi todo los países del mundo, tanto industrializados como en vías de desarrollo. Su frecuencia de presentación, el lugar que ocupan como responsables de este tipo de fallecimientos y sus niveles de mortalidad varían de acuerdo a las condiciones socioeconómicas de la población, su asentamiento geográfico, así como con la disponibilidad y accesibilidad a los servicios profesionales de atención a la salud (Keeling JW y col, 1991).

La mayoría de las muertes maternas con causalidad obstétrica directa se consideran potencialmente previsibles mediante el cumplimiento de las siguientes condiciones:

las mil teorías". Sin embargo, gracias a los avances de la biología molecular actualmente se cuenta con mejores alternativas para encontrar el punto clave que nos ofrezca nuevas perspectivas de mejorar el pronóstico del binomio materno-fetal en la preeclampsia.

4. EPIDEMIOLOGÍA.

Cómo se mencionó anteriormente, la preeclampsia-eclampsia es un padecimiento que se presenta fundamentalmente en la segunda mitad del embarazo y por definición, de la semana 20 en adelante. Sin embargo, debe tenerse presente que en los casos de embarazo múltiple o enfermedad trofoblástica, puede presentarse antes de la semana mencionada (IMSS, 1995).

Existen ciertos factores o características que incrementan significativamente el riesgo de presentar preeclampsia, las cuales se señalan en la tabla 2.

Las complicaciones hipertensivas del embarazo siguen siendo hasta el momento actual una de las causas más importantes de morbilidad y de muerte materna en casi todo los países del mundo, tanto industrializados como en vías de desarrollo. Su frecuencia de presentación, el lugar que ocupan como responsables de este tipo de fallecimientos y sus niveles de mortalidad varían de acuerdo a las condiciones socioeconómicas de la población, su asentamiento geográfico, así como con la disponibilidad y accesibilidad a los servicios profesionales de atención a la salud (Keeling JW y col, 1991).

La mayoría de las muertes maternas con causalidad obstétrica directa se consideran potencialmente previsible mediante el cumplimiento de las siguientes condiciones:

- 1) Vigilancia prenatal temprana, sistemática e intencionada, que permita la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones y el diagnóstico en estadios tempranos para su referencia oportuna a niveles superiores o especializados de atención.
- 2) Asistencia obstétrica hospitalaria de calidad para el manejo de las complicaciones graves.
- 3) Educación de la población para identificar los signos y síntomas de alarma de estas últimas y para utilizar oportunamente los servicios de salud (Rosenfield A, 1992).

Lo anterior es particularmente cierto en el caso de la preeclampsia-eclampsia, de la cual, si bien sigue siendo poco clara su etiopatogenia, se conocen muchos factores de riesgo que favorecen su presentación o su recurrencia, los datos clínicos y paraclínicos que permiten sospechar su inicio y las intervenciones apropiadas para evitar su progresión hacia formas graves y complicadas con alta letalidad.

4.1 INCIDENCIA

Este término se refiere al número de casos que se presentan de la enfermedad en relación con todos los embarazos ocurridos en un determinado periodo. Las cifras informadas para la incidencia de la preeclampsia en cualquiera de sus formas clínicas muestran una gran variabilidad. Por ejemplo, Lewis y Sibai (1997) refieren que oscila desde 2 hasta 35%, valores entre los cuales se encuentran el 3% de Vinatier y col. (1995) y el 10 % de Uzan y Meriviel (1995) y de Zamorski y Green (1996). En México no se ha publicado a la fecha casuística extensa al respecto, pero recientemente se informó en el Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde se atiende cerca de la mitad de los nacimientos que ocurren en

México, una tasa de 4.75%, la cual resulta consistente con los datos anteriores (Velasco-Murillo V y col, 1997¹).

Por lo que respecta a la tasa específica para la eclampsia, existen variaciones semejantes en las cifras informadas. Low la registró como de 0.5% en Singapur en 1995, en contraste con el 7.7% encontrado por Taner y col. en Turquía (Taner CE y col, 1996). Sin embargo, en la mayoría de los casos los valores se encuentran entre 0.1 y 0.6% (Bassaw B y col, 1994).

4.2 FRECUENCIA COMO CAUSA DE MUERTE MATERNA

La preeclampsia-eclampsia se ha descrito como responsable de una tercera parte de los fallecimientos maternos en Canadá y de una quinta parte de ellos en Suecia, Estados Unidos de Norteamérica y Gran Bretaña (Helewa ME y col, 1997); sin embargo en estos países es la primera causa de este tipo de muertes. En las dependencias que conforman el Sistema Nacional de Salud en México también se ha reportado como la primera causa de muerte materna (Secretaría de Salud, 1995) siendo responsable del 25% de estos eventos. En el IMSS, ocupó de igual manera el primer lugar como causa de muerte materna, con una tasa de 36.2%, en el periodo de 1987-1996. (Velasco-Murillo V y col, 1997²).

4.3 LETALIDAD

Esta se define como la relación expresada en porcentaje, entre los casos de embarazo complicado con preeclampsia-eclampsia y las muertes ocasionadas por esta patología. Las cifras informadas en la literatura internacional son muy variables y la mayoría de ellas se refieren específicamente a la letalidad de la eclampsia y no de la enfermedad en todos sus tipos clínicos (Bouaggad A y col, 1995; Montan S, 1997). La letalidad de cualquier variedad de preeclampsia-eclampsia en el IMSS se registró en 1997 como 0.41% (Velasco-Murillo V y col, 1997¹).

4.4 CAUSAS DIRECTAS DE DEFUNCIÓN EN CASOS DE PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

Las graves alteraciones fisiológicas con repercusiones multisistémicas que caracterizan a la preeclampsia-eclampsia, se traducen en la multiplicidad de causas clínicas directamente responsables de las defunciones originadas por esta patología.

En un estudio efectuado en el IMSS, correspondiente al periodo 1993-1997 (Velasco-Murillo V y col, 1997¹), se encontró que el 64.6% de los fallecimientos maternos por esta enfermedad se debió a eclampsia y el 35.4% restante a alguna otra forma de preeclampsia. Por otra parte, en una serie de 1,033 casos de muerte por enfermedad hipertensiva aguda del embarazo en el periodo 1987-1996 en el IMSS (Velasco-Murillo V y col, 1997²), se encontró que casi la mitad (46.2%) de las muertes por preeclampsia-eclampsia obedecieron a hemorragia cerebral y la segunda causa fue el síndrome de HELLP (12.7%).

4.5 FACTORES DE RIESGO PARA MUERTE MATERNA POR PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

4.5.1 EDAD: El riesgo más elevado de muerte por preeclampsia-eclampsia lo presentan las mujeres con 35 años y más al embarazo, cuya tasa específica de mortalidad casi cuadruplica a la del grupo de menores de 20 años en la casuística del IMSS (Velasco-Murillo V y col, 1997¹). En las mujeres mayores de 35 años son más frecuentes las formas sobreagregadas de preeclampsia-eclampsia, además de coexistir patología crónica degenerativa que hace más desfavorable la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

4.5.2 NÚMERO DE EMBARAZOS

Se ha señalado la mayor prevalencia de la preeclampsia-eclampsia en la primera gestación. Este hecho se confirmó en la casuística del IMSS, en la cual el 31.3% de las muertes maternas por esta causa tuvieron lugar en mujeres primigrávidas.

4.5.3 SEMANAS DE GESTACIÓN

Se ha señalado también que la mayoría de las defunciones por preeclampsia-eclampsia ocurren en las últimas cuatro semanas de embarazo. En la evaluación realizada en el IMSS se registró que el 45% de las muertes tuvieron lugar con gestaciones entre 28 y 36 semanas y otro 40.1% con embarazos de 37 semanas y más. La ocurrencia de la muerte relativamente temprana en el curso de la gestación podría deberse a la elevada proporción de mujeres mayores de 35 años al embarazo que fallecieron en esta casuística.

4.5.4 ATENCIÓN PRENATAL

Existe una relación clara entre la vigilancia prenatal temprana, sistemática y de buena calidad con una menor probabilidad de experimentar complicaciones graves o muerte por preeclampsia-eclampsia. Por lo tanto la carencia de atención médica durante el embarazo se constituye en un factor de riesgo. En el estudio del IMSS el 41.3% de las mujeres que murieron por esta complicación no tuvieron vigilancia prenatal y otro 12.7% la tuvo irregular, con solamente una a dos consultas (Velasco-Murillo V y col, 1997²).

Por todo lo anterior debe considerarse en la actualidad, que la preeclampsia-eclampsia es una complicación del embarazo más frecuente de lo que se describía hasta hace algunos años. Tiene una representatividad dentro de las causas de muerte materna, tanto en países industrializados como en vías de desarrollo y por último, es una patología con alta letalidad en sus formas

clínicas graves, cuyos niveles están directamente relacionados con la accesibilidad a servicios profesionales de atención a la salud, con la calidad de atención obstétrica ambulatoria y hospitalaria, la capacidad resolutive de las unidades médicas en las que se efectúa su atención y con la educación de la población para usar oportunamente los servicios disponibles.

5. ANATOMÍA DEL ÚTERO

El útero es un órgano muscular hueco, de paredes gruesas, situado entre la vejiga y el recto. El fundus es la porción en forma de cúpula situada por encima del punto de penetración de las trompas de Falopio. El cuerpo se halla situado por debajo del fundus y separado del cérvix por una pequeña constricción que recibe el nombre de istmo. La cavidad uterina es aplanada y de forma triangular; las trompas de Falopio desembocan a nivel de sus ángulos basales. Su vértice se continúa con el conducto cervical a nivel del orificio interno. La pared uterina está formada por una capa serosa externa (peritoneo), una capa intermedia gruesa de músculo liso (miometrio) y una cubierta mucosa interna (endometrio) (Fig.1).

El útero se forma por fusión de los conductos de Müller y su estructura muscular es relativamente compleja. Las fibras longitudinales externas y circulares internas de la trompa de Falopio confluyen con las del útero. Las fibras musculares lisas que forman parte de los ligamentos uterinos se interdigitan con el sistema muscular circular del útero. La importancia de este sistema, que afecta a las trompas, al útero y a los ligamentos, se pone de manifiesto durante el ciclo menstrual, momento en que las contracciones de la musculatura lisa se producen como consecuencia de la actividad ovárica. Estas contracciones son más fuertes y frecuentes durante el pico preovulatorio de producción de estrógenos.

La importancia de los cambios cíclicos que experimenta la histología del endometrio fue puesta de manifiesto por Hitchmann y Adler en 1908. El concepto actual sobre la compleja secuencia de estímulos hipofisarios y respuestas ováricas que preparan mensualmente el endometrio para la implantación y nutrición de un huevo fecundado se basa en sus observaciones.

Durante los primeros días que siguen al final de la menstruación, el estadio inicial de la fase proliferativa se caracteriza por la presencia de un endometrio de escaso grosor y relativamente homogéneo. A bajo aumento puede observarse en el microscopio que las glándulas presentan un aspecto simple y una trayectoria rectilínea, dirigiéndose directamente de la base de la superficie. A mayor aumento puede observarse alguna mitosis en las células epiteliales columnares, de escasa altura. El aspecto histológico es parecido al que se observa en el endometrio prepuberal o posmenopáusico (Fig. 2).

Durante el estadio final de la fase proliferativa el endometrio presenta un grosor mucho mayor, con un crecimiento glandular a nivel del estroma. A bajo aumento puede observarse la tortuosidad de las glándulas y, debido a su disposición en sacacorchos, éstas son cortadas varias veces en la porción del endometrio, aspecto que justifica la denominación de "esponja". A mayor aumento se observan frecuentes mitosis. La altura del epitelio es mayor, su aspecto es más columnar y los núcleos se disponen de forma desordenada, tanto a nivel central como periférico, en las distintas células. Se trata de un periodo de máxima actividad regenerativa, que corresponde con la aceleración del crecimiento del folículo maduro durante los días 12 a 14 del ciclo (Fig. 2).

Durante los 2 o 3 días que siguen a la ovulación aparecen los primeros signos de la fase secretora como resultado de la acción de la progesterona. El grosor del endometrio disminuye al desaparecer el edema de su capa

superficial. Los núcleos de las células correspondientes a las glándulas epiteliales son redondeados y se disponen en la porción central de la célula. El citoplasma de esta célula se condensa a nivel de la luz del conducto, gracias a la acumulación de secreciones basales ricas en glucógeno. Las mitosis son menos abundantes y desaparecen en el estadio medio de la fase secretora (Fig.2).

Del día 21 al día 25 el endometrio presenta una actividad secretora normal. A bajo aumento se observa un claro edema en la capa esponjosa, lo que hace que el grosor de la mucosa uterina sea máximo en esta fase. La mucosa presenta un aspecto en dientes de sierra. A mayor aumento puede observarse que los núcleos redondeados presentan una localización basal, mientras que las secreciones forman vesículas a nivel de la luz del conducto, liberándose y dando al borde celular un aspecto irregular. Las arteriolas aumentan su tortuosidad, por lo que en un corte único aparecen seccionadas en distintos planos. En la capa superficial los capilares son muy visibles y las células del estroma empiezan a hincharse y aparecen menos teñidas (Fig. 2).

Durante los 2 o 3 últimos días del ciclo (final de la fase secretora) y antes de la aparición de la menstruación se producen cambios de tipo regresivo, que coinciden con la disminución de la función del cuerpo lúteo. El edema intracelular del endometrio se reabsorbe, dando lugar a una disminución del grosor endometrial. Superficialmente, las células del estroma presentan una mayor cantidad de citoplasma, que se acumula formando una capa densa que recibe el nombre de predecidua. Las glándulas se hallan ampliamente dilatadas y repletas de secreciones y restos celulares, el epitelio glandular es inactivo, las células presentan un aspecto cúbico, con núcleos generalmente picnóticos. Las vénulas y los sinusoides se llenan de sangre y se produce una extensa diapédesis de hematíes y de leucocitos al estroma (Fig. 3).

La menstruación se inicia al producirse una acumulación de células sanguíneas en los espacios intercelulares por debajo del epitelio superficial. Aparecen roturas en dicha superficie, desprendiéndose porciones del estroma y restos glandulares. La descamación de las capas superficiales hasta alcanzar la zona basal se produce en 2 a 3 días. A mayor aumento puede observarse la presencia de un gran número de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares. Las células superficiales presentan picnosis y fragmentación. Las glándulas permanecen inactivas, tienen un tamaño pequeño y presentan una trayectoria rectilínea, igual que al inicio de la fase proliferativa (Fig. 3).

Si se ha producido la fecundación se mantiene la actividad secretora del endometrio, aumentando incluso bajo la acción del cuerpo lúteo del embarazo. En consecuencia, el diagnóstico de embarazo puede establecerse mediante una biopsia en el momento en que debería iniciarse la menstruación, o incluso 1 ó 2 días antes, aunque no se observe la presencia de vellosidades coriónicas o de elementos del embrión ya implantado. En una muestra que alcance la totalidad del grosor del endometrio se observa ya una decidua verdadera bien desarrollada, que se extiende hasta la capa esponjosa, la cual contiene numerosas glándulas en dientes de sierra. A mayor aumento, las glándulas epiteliales muestran una gran actividad, parecida a la del estadio medio de la fase secretora. Las células funcionales son de gran tamaño, con núcleos vesiculares, redondeados situados en su porción basal. Estas células se hallan repletas de gránulos en toda su extensión, excepto a nivel de su borde translúcido que limita la luz de la glándula, donde la membrana celular se proyecta en ella (Fig. 3):

Las glándulas cervicales, por su parte apenas presentan cambios durante el ciclo menstrual. Su estructura es compleja y ramificada y a gran aumento las células presentan núcleos basales ovalados que se tiñen intensamente, así

como un epitelio columnar elevado, cuyos bordes luminales se hallan repletos de moco; en algunos casos puede observarse la presencia de cilios en el borde de las células (Fig.3) (Netter FH, 1993).

6. FERTILIZACIÓN

El óvulo y el espermatozoide son células altamente diferenciadas que están encargadas de la transmisión de la información genética de una generación a la siguiente. La competencia que tienen ambos gametos de poder mezclar sus características de información se ejerce mediante la capacidad del espermatozoide de penetrar al interior del óvulo y la que tiene éste de dejarse penetrar, o aún más, de inducir por medio de varios mecanismos su penetración por los espermatozoides de la misma especie. Normalmente el espermatozoide no ejercita su actividad de penetración celular con ningún otro tipo de células, y por el contrario el óvulo no se deja penetrar, no solo por otro tipo de células, sino que ni siquiera por espermatozoides de especies animales diferentes de la suya. Es decir que el proceso de fertilización resulta del ejercicio de un conjunto estricto de interacciones celulares específicas, de especie, tejido y célula que deben ser consideradas indispensables para que la persistencia de las especies esté garantizada.

La capacitación y la reacción acrosomal son los componentes finales de una secuencia obligatoria de eventos biofísicoquímicos, que se inicia en los espermatozoides de los mamíferos durante su transporte por el conducto epididimario, continúa después del apareamiento durante el ascenso de los gametos masculinos a través del aparato genital femenino y termina con la interacción entre ambos gametos, momento en que la célula espermática es estimulada para sufrir exocitosis del acrosoma (Chavarria-Olarte ME y Reyes-Fuentes A, 1998).

Conceptuada la fertilización como la penetración del núcleo del espermatozoide al interior del ovocito, no constituye sino un parteaguas entre una serie extensa y complicada de procesos que involucra varios eventos que deben realizarse tanto antes como después de que los núcleos de ambos gametos se hallen colocados en el interior del ovocito. Sin considerar los delicados mecanismos que están involucrados en la reducción del material genético de cada uno de los gametos y en darle a este material genético las mejores posibilidades de perpetuar y mejorar la especie mediante el mezclado de las informaciones genéticas que cada uno de ellos contiene, es necesario remarcar que ninguno de los gametos es capaz de realizar su función de una manera adecuada hasta no experimentar una serie de modificaciones tanto estructurales como bioquímicas, que finalmente confieren a estas células la capacidad para participar en el fenómeno de fertilización.

6.1 CAPACITACIÓN DEL ESPERMATOZOIDE.

A diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los invertebrados y en varias de las especies de vertebrados no mamíferos, los espermatozoides de los mamíferos en general son incapaces de interaccionar espontáneamente con el ovocito cuando recién han sido exteriorizados del organismo del macho. Durante el proceso fisiológico del coito los espermatozoides son depositados en el interior del aparato genital femenino en donde, durante su ascensión a través de las diferentes estructuras, deben experimentar una serie de modificaciones en sus propiedades fisiológicas, morfológicas y bioquímicas englobados bajo el término de "capacitación" que les permite la realización de la reacción acrosomal una vez que se encuentran en contacto con las cubiertas que rodean al ovocito.

Desde hace casi 50 años la investigación sobre los procesos que constituyen la capacitación del espermatozoide no ha cesado. A pesar de que este hecho ha sido motivo de una gran cantidad de publicaciones, el mecanismo por el

cual se realiza el reconocimiento mutuo, específico, entre la membrana plasmática del espermatozoide y la zona pelúcida (principalmente en los animales de fertilización interna), es hasta este momento casi totalmente desconocido. Esto se debe en parte a que todavía existen deficiencias en el conocimiento de las características bioquímicas de la membrana de los espermatozoides, y aunque el conocimiento sobre la zona pelúcida ha aumentado notablemente en los últimos años, los investigadores en esta área no están todavía en posibilidad de proponer con certeza el mecanismo por el cual la zona pelúcida reconoce la superficie del espermatozoide compatible con su necesidad específica de fertilización.

Actualmente se acepta que la capacitación es un proceso dependiente de tiempo, que experimentan normalmente los espermatozoides eyaculados en su trayecto ascendente a través del aparato genital femenino y que incluye una serie de cambios superficiales e intracelulares. Se acepta también que estos mismos cambios pueden provocarse *in vitro* utilizando numerosas condiciones experimentales. No se sabe con certeza si las modificaciones inducidas *in vivo* e *in vitro* son semejantes o si se producen siguiendo los mismos mecanismos biológicos, pero se sabe que ambos procesos permiten al espermatozoide llevar a cabo la reacción acrosomal y que esta reacción es posible únicamente en aquellos espermatozoides que han sido previamente capacitados. En los mamíferos ambos eventos son prerequisites indispensables para la fertilización normal del ovocito (Chavarría-Olarte ME y Reyes-Fuentes A, 1998).

A pesar de los numerosos estudios que se han realizado, tanto en roedores de laboratorio como en animales domésticos, tratando de definir la naturaleza bioquímica de los factores propios de las secreciones del aparato genital femenino responsables de controlar la capacitación, ésta no ha podido definirse aún con exactitud. Varias moléculas propias de estas secreciones

han sido propuestas como posibles factores capacitantes o reguladores de la capacitación, por lo menos cuando se utilizan *in vitro*: enzimas (β -amilasa, β -glucuronidasa, acetil hexosaminidasa, proteinasa, neuraminidasa, aril sulfatasa, fucosidasa, anhidrasa carbónica, esteroides sulfatasa, etc.), glucosaminoglicanos, catecolaminas, hormonas esteroides (17- β -estradiol, progesterona); proteínas (albúmina, lipoproteínas); nucleótidos cíclicos (AMPc, GMPc), aminoácidos (taurina, hipotaurina, histidina), iones mono- y divalentes, substratos energéticos, etc. (Chavarría-Olarte ME y Reyes-Fuentes A, 1998).

Esta amplia variedad de compuestos indica claramente que se requiere más experimentación para determinar si alguno(s) de ellos realmente está(n) involucrado(s) en la capacitación *in vivo*; más aún, ninguno de estos compuestos, utilizado aisladamente, parece ser indispensable para la capacitación *in vitro*.

La incubación en presencia de cualquier combinación de estas sustancias produce importantes modificaciones biofísicas y bioquímicas en la membrana plasmática de los espermatozoides, que han sido relacionadas con los cambios que supuestamente ocurren *in vivo*. Los cambios más importantes que se han sugerido (Chavarría-Olarte ME y Reyes-Fuentes A, 1998) como participantes en el fenómeno fisiológico de la capacitación son:

- La presencia de un patrón característico de movilidad espermática, asociado con la etapa final de la capacitación y el disparo de la reacción acrosomal, conocido genéricamente con el término de "hiperactividad".
- La activación del metabolismo energético de los espermatozoides y de todos sus sistemas enzimáticos.

- La eliminación o modificación de algunos componentes superficiales, adsorbidos o integrados a la membrana plasmática durante la maduración epididimaria y/o por contacto con el plasma seminal, que actúan como factor(es) descapacitante(s).
- La disminución de la carga neta negativa superficial, aparentemente por la pérdida de ácido siálico y de algunos compuestos sulfatados.
- Cambios en la distribución de glicoconjugados superficiales.
- Modificaciones en la distribución y contenido de antígenos de superficie.
- Cambios en el patrón de organización de las partículas intramembranales.
- Modificaciones en la conformación de las proteínas propias de la membrana.
- Cambios en la composición de los fosfolípidos membranales y en su relación molar con el colesterol, lo que se refleja en cambios en la fluidez de las membranas espermáticas.
- Modificaciones en la población activa de receptores y grupos funcionales expuestos en la membrana.
- Cambios en la permeabilidad membranal a los iones, principalmente al calcio, el sodio, el potasio y los protones.

Una vez capacitado, el espermatozoide de todas las especies que poseen acrosoma, requiere experimentar el proceso conocido como reacción acrosomal, el cual ha sido comparado con un fenómeno de exocitosis, por el cual las membranas plasmática y acrosomal externa se funden, se perforan, se vesiculan y se descartan, liberándose el contenido del acrosoma. La realización de la reacción acrosomal es un evento indispensable en el proceso de fertilización y por lo tanto de los mecanismos que controlan el tiempo y lugar en que se realiza deben ser considerados de la mayor importancia. A pesar de que hay ejemplos claros de la posibilidad de que la reacción acrosomal ocurra espontáneamente, la evidencia actual señala la necesidad de que participen en su inducción señales extracelulares que seguramente proceden directamente del ambiente que rodea al espermatozoide durante su tránsito, pero cuya naturaleza depende de la especie animal de que se trate. Estas señales probablemente proceden del ovocito, de las células que lo rodean y/o de los tejidos del aparato genital femenino que rodean el sitio donde se realiza normalmente la fertilización (Chavarría-Olarte ME y Reyes-Fuentes A, 1998).

El acrosoma del espermatozoide de mamífero es un organelo parecido a un capuchón que cubre la porción anterior del núcleo espermático y que contiene gran cantidad de enzimas hidrolíticas. Este organelo se deriva del aparato de Golgi durante la espermatogénesis y ha sido comparado con un lisosoma o con un gránulo secretor debido a su origen, estructura y función celular. A semejanza de estos organelos, el acrosoma presenta eventos de exocitosis y su funcionamiento está regulado mediante la interacción coordinada de compuestos de origen intra y extra-celular como: fosfoinosítidos, nucleótidos cíclicos, aniones y cationes, calmodulina, progesterona, glicosaminoglicanos, factores de crecimiento, microtúbulos y microfilamentos, etc. (Chavarría-Olarte ME y Reyes-Fuentes A, 1998). Se acepta generalmente en la actualidad que la reacción acrosomal se inicia por

la modificación en el funcionamiento de mediadores iónicos superficiales e intracelulares de los espermatozoides, inducida principalmente por los compuestos de la zona pelúcida (Chavarría-Olarte ME y Reyes-Fuentes A, 1998).

Morfológicamente, la reacción acrosomal típica que se observa en los espermatozoides de la mayoría de los mamíferos involucra múltiples fusiones entre la membrana acrosomal externa y la membrana plasmática que la recubre, lo que le permite la liberación del contenido del acrosoma (Chavarría-Olarte ME y Reyes-Fuentes A, 1998).

Por otra parte, la mayoría de los estudios recientes acerca de los aspectos moleculares y bioquímicos de la fertilización, incluyendo sobre todo la inducción de la reacción acrosomal, están enfocados a evaluar la interacción de los espermatozoides con la zona pelúcida. Esta entidad es una matriz extracelular que rodea a los ovocitos de los mamíferos y siendo un producto de la actividad del ovocito se secreta y organiza durante la fase de maduración folicular. En el momento actual se propone que todos los fenómenos terminales de la interacción espermatozoide-ovocito son mediados por esta capa glicoproteica; ya que después de la ovulación los espermatozoides deben unirse a esta matriz extracelular y penetrarla antes de que el proceso de fertilización pueda completarse. A pesar de que se han propuesto varios modelos para esta interacción, el proceso completo no se ha elucidado aún. Los mecanismos por los que sucede esta interacción también varían mucho entre las diferentes especies de mamíferos, lo que hace más difícil establecer un modelo único. Además, el estudio de las moléculas involucradas en esta interacción ha sido limitado debido a que el número de gametos femeninos disponibles para estos estudios es muy escaso. El desarrollo reciente de técnicas para aislar zonas pelúcidas en grandes cantidades, así como los avances en técnicas inmunológicas y de biología

molecular, han permitido caracterizar detalladamente a las proteínas propias de la zona pelúcida. A pesar de que todavía falta información acerca de las modificaciones post-traduccionales y el procesamiento extracelular de estas moléculas, se han elucidado varias propiedades de estas proteínas, lo que ha permitido correlacionar más adecuadamente la estructura y la función de las diferentes proteínas de la zona pelúcida en varias especies, incluyendo al humano.

La zona pelúcida de todos los mamíferos estudiados hasta ahora consiste en dos a cuatro glicoproteínas, número que parece ser específico de especie (Fig. 4). La ZP3 (Mr 83 kDa) posee cuantitativamente la mayor parte, sino es que toda, la actividad de la zona pelúcida intacta de ovocitos no fertilizados para fijar al espermatozoide, y al mismo tiempo parece poseer la actividad capaz de inducir la reacción acrosomal. La ZP3 es una molécula de gran potencia biológica y tanto sus efectos de fijación como inductores de la reacción acrosomal se observan en concentraciones nanomolares. Los espermatozoides intactos del ratón parecen tener sitios de fijación complementarios para la ZP3 localizados exclusivamente en la región anterior del acrosoma, la cual representa el sitio en donde ocurre con mayor frecuencia el contacto inicial entre estas células y la zona pelúcida (Chavarría-Olarte ME y Reyes-Fuentes A, 1998).

El número de sitios de fijación para la ZP3 encontrados en el espermatozoide, de 10,000-50,000 por célula, es similar al observado para sitios de fijación a hormonas sensibles a ellas. La ZP3 no es capaz de fijar espermatozoides que han sufrido previamente la reacción acrosomal, lo cual indica su especificidad por el tipo de células adecuadas para la interacción. Todas estas propiedades justifican el importante papel que esta proteína de la zona pelúcida seguramente desempeña en los eventos iniciales de la fertilización. Sin embargo, los datos anteriores han sido obtenidos con una proteína aislada y

solubilizada, y por lo tanto bajo condiciones que no son completamente representativas de su estado fisiológico, en el cual se encuentra en fase sólida y además con numerosos entrecruzamientos con las restantes proteínas de la zona pelúcida, particularmente con la ZP2. En efecto, la ZP3 existe en la zona pelúcida como un complejo heterodimérico ZP3/ZP2, entrelazado de una manera ordenada con la ZP1, la cual seguramente modifica sus propiedades biológicas sobre el espermatozoide (Fig.4)

Una vez que se lleva a cabo el acoplamiento del espermatozoide con la ZP3, se produce la reacción acrosomal (Fig.5), la cual involucra la siguiente secuencia de eventos:

- La membrana plasmática del espermatozoide se fusiona con la membrana externa del acrosoma.
- En los sitios en los que se unen las membranas se forman numerosos orificios, por los que se libera la enzima hialuronidasa, entre otras enzimas, hacia la parte externa de la zona pelúcida (Fig. 5-2).
- Desaparecen por completo estas dos membranas en la parte anterior de la cabeza del espermatozoide (Fig. 5-3).
- Se produce la liberación de dos proteasas o enzimas proteolíticas, la acrosina que es similar a la tripsina y la neuraminidasa.
- Proteínas de la membrana interna del acrosoma se unen secundariamente a la ZP2. De esta manera, el espermatozoide cambia la unión de la ZP3 a la ZP2.

Cuando se completa la reacción acrosomal el espermatozoide atraviesa la zona pelúcida ayudado por enzimas, principalmente la acrosina, y por los movimientos del flagelo que lo impulsan hasta el espacio perivitelino, localizado entre la zona pelúcida y la membrana ovular (Fig.5-4). Una vez que el espermatozoide fertilizante atraviesa el espacio perivitelino, la membrana ubicada a nivel del ecuador de esta célula se pone en contacto con la membrana del ovocito, ambas membranas se fusionan por medio de proteínas fusogénicas y la cabeza del espermatozoide penetra en el citoplasma ovular.

Una vez que se llevó a cabo la penetración espermática se inicia la reacción cortical en el sitio de entrada del espermatozoide. Este evento incluye los siguientes pasos (Fig.6) (Márquez O, 1996):

- 1) Fusión de la membrana de los gránulos corticales a la membrana del ovocito. Esta fusión provoca la liberación, por exocitosis, de las enzimas y polisacáridos de los gránulos corticales al espacio perivitelino.
- 2) Se desencadena la reacción de zona por la adherencia de estas sustancias a la zona pelúcida, lo que impide la entrada de otros espermatozoides (bloqueo de la polispermia).
- 3) El pH intracelular del ovocito aumenta por la entrada de Na^+ , la salida de H^+ y la formación de una corriente de iones Ca^{++} liberados del retículo endoplásmico.
- 4) Estos cambios iónicos provocan la salida de agua del ovocito que por lo tanto se deshidrata, el espacio perivitelino se hace más amplio y se recupera la relación nucleocitoplasmática necesaria para que se divida el cigoto recién formado, después de que se activa su metabolismo.

Al concluir la reacción cortical y la de zona algunos espermatozoides pueden quedar atrapados en la zona pelúcida o en el espacio perivitelino. La penetración del espermatozoide también induce la reactivación y terminación de la meiosis en el ovocito, el que experimenta los siguientes cambios:

- Eliminación de la acción del factor citostático, que mantenía la segunda división meiótica en metafase II.
- Conclusión de la segunda división meiótica o meiosis II.
- Expulsión del segundo glóbulo polar al espacio perivitelino.
- El núcleo del óvulo fecundado forma el llamado pronúcleo femenino, el cual es haploide.

Mientras el ovocito elimina el segundo glóbulo polar, la cabeza del espermatozoide gira 180° en el citoplasma ovular dirigido por el áster, el cual es organizado por el centriolo proximal.

Debido a estos cambios de posición, el centriolo proximal del espermatozoide se coloca entre el núcleo haploide con cromosomas monovalentes del óvulo, que es el pronúcleo femenino y la cabeza del espermatozoide que posteriormente origina el pronúcleo masculino; de esta manera los microtúbulos del huso acromático podrán atraer a los cromosomas de ambos pronúcleos. En el interior del ovocito la membrana nuclear del espermatozoide desaparece y la cromatina se pone en contacto con el citoplasma ovular. Las protaminas, que mediante sus puentes disulfuro compactaron la cromatina durante la espermatogénesis, son sustituidas por histonas que permiten su descondensación. Cuando termina la sustitución de las protaminas se reintegra la membrana nuclear, a partir del retículo

endoplásmico del ovocito, formándose el pronúcleo masculino el cual es morfológicamente igual al femenino (Fig. 7).

En los dos pronúcleos se lleva a cabo la síntesis de ADN de manera que los cromosomas se vuelven bivalentes. Simultáneamente, los pronúcleos migran al centro del cigoto, se acercan y cada uno realiza de manera independiente la profase. Al final de ésta desaparecen las membranas nucleares y se forma el huso acrosómico. En la metafase los cromosomas bivalentes de los pronúcleos se colocan en el centro del huso acromático y forman la placa metafásica o ecuatorial, en la que no se distingue qué cromosomas provienen de cada pronúcleo y un verdadero cigoto se origina aproximadamente 12 horas después de la penetración del espermatozoide.

En la telofase mitótica que sucede a la formación del cigoto se produce la división del citoplasma del huevo o citodiéresis y se forma la membrana nuclear de las células nuevas, que ahora tienen núcleos diploides. Las células derivadas de la división del cigoto o huevo reciben el nombre de blastómeros (Fig. 7).

La fecundación tiene como consecuencia el reestablecimiento del número diploide de cromosomas en el nuevo individuo. En el humano al reunirse las gametas haploides (N) con cromosomas monovalentes, la fórmula cromosómica de los blastómeros es 46 XX o 46 XY. La formación de un cigoto con cromosomas paternos y maternos determina el inicio del desarrollo de un individuo único e irrepetible, que permite la conservación de la especie.

7. DESARROLLO EMBRIONARIO TEMPRANO

La segmentación consecuencia de la fertilización es un proceso que permite que las células se diferencien y formen las áreas morfogénicas u órgano formadoras, de las que se derivan las hojas blastodérmicas que son: el ectodermo, el mesodermo y el endodermo. La diferenciación de dichas áreas marca el inicio de la gastrulación que es otra consecuencia de la segmentación.

En el ser humano la segmentación es oligolécita, por tener poco vitelo e isolécita, porque la distribución del vitelo es más o menos uniforme en el citoplasma. En el huevo humano la segmentación es también holoblástica o total, ya que el citoplasma del huevo se divide, ligeramente asimétrica, debido a que uno de los primeros blastómeros es mayor que el otro. A consecuencia de esta asimetría la segmentación es asincrónica, ya que el blastómero grande se divide antes que el chico y éste a la vez provoca que sea aberrante, pues el número de blastómeros aumenta de uno en uno en progresión aritmética y rotacional, debido a que los planos de la segmentación de los dos primeros blastómeros son, en uno, meridional, y en el otro, ecuatorial (Fig. 8).

La primera división de segmentación, por la que se originan los dos primeros blastómeros, se produce entre las 18 y 30 horas después de la fecundación, aproximadamente a las 48 horas el embrión tiene 4 a 8 células, y entre los tres a cuatro días se ha formado una mórula de 16 blastómeros. Esta parte de la segmentación se lleva a cabo en la trompa de Fallopio mientras el embrión se transporta hacia el útero, al que llega en la etapa de mórula.

En la etapa de ocho blastómeros el embrión experimenta una compactación, que se debe a la aparición de complejos de unión y desmosomas entre los

blastómeros, lo que determina la formación de una masa de células con muchas microvellosidades. El desarrollo de estas uniones determina una diferencia adentro-afuera, que proporciona un microambiente único que induce a la célula a diferenciarse. Durante la compactación también cambia el citoesqueleto de las blastómeras y las microvellosidades se extienden, al aparecer microfilamentos de actina que unen a las células entre sí. La segmentación continúa hasta que se forma la mórula típica de 16 blastómeras. Una o dos de sus células, que son más voluminosas, quedan en el interior y las demás, un poco más aplanadas, las rodean (Fig. 8). Las células externas se diferencian en las células de trofoblasto y las internas en las del embrión. Recientemente algunos autores han planteado que la segmentación termina con la formación de la mórula; a la transformación de la mórula en un blastocisto se le denomina blastulación (Fig. 9) (Márquez O, 1996).

Cuando la mórula llega al útero se activa una Na^+/K^+ -ATPasa en las células externas del trofoectodermo o trofoblasto, que transporta sodio al interior de la mórula de 32 células y provoca la aparición del blastocele o cavidad de segmentación de la blástula que se diferencia por cavitación. En este momento se forma una esfera hueca que es la blástula o blastocisto, que está constituido por:

- 1) Una pared externa de células aplanadas, que es el trofoblasto o trofoectodermo responsable de la nutrición del embrión. De esta capa deriva parte del corion y de la placenta.
- 2) El macizo celular interno, embrioblasto o botón embrionario, del que se desarrolla el embrión y la mayoría de los anexos embrionarios (Fig. 9).

El blastocele o cavidad de segmentación permite el desplazamiento de las células durante la gastrulación. Esta cavidad además de agua contiene proteínas uterinas como la uteroglobina, que se ha detectado en el blastocisto de conejo (Márquez O, 1996).

Al séptimo día posterior a la fecundación (6.5 días), que corresponde al día 21 ± 1 de un ciclo tipo de 28 días, el blastocisto destruye la zona pelúcida por la estripsina, enzima proteolítica similar a la tripsina y se pone en contacto con el epitelio del fondo uterino, que está preparado para recibirlo, junto con su matriz extracelular que contiene colágena, fibronectina, laminina, ácido hialurónico y receptores de heparán-sulfato (Fig. 10).

8. PRE-IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA Y RECEPTIVIDAD UTERINA

La preimplantación incluye una serie de procesos que anteceden a la implantación, en la que ocurren una serie de cambios mediados por señales químicas, génicas e inmunológicas tanto del huevo como del útero para que se lleve a cabo con éxito el desarrollo del embrión. En este proceso se reconocen dos periodos, el primero corresponde a la segmentación del huevo y el segundo a la diferenciación de las células del embrión en la fase de blastocisto, el día 3 o 4 después de la fertilización en el humano (Goiran PD y col, 1999).

El tejido uterino está compuesto por una población celular heterogénea que responde a cambios originados por la secreción de estrógenos y progesterona de origen ovárico. En el periodo de preimplantación, el embrión en etapa de blastocisto y el endometrio materno se sincronizan y producen una gran cantidad de sustancias, unas con propiedades hormonales y otras no, que son necesarias para que se lleve a cabo con éxito la implantación. Entre estos compuestos se encuentran la hGC (hormona gonadotropina

coriónica), la PGE₂ (prostaglandina E₂) y el PAF (factor activador de las plaquetas derivado del embrión), además de los factores de crecimiento y las citocinas (Goiran PD, 1999). A esta etapa se le conoce como ventana de receptividad endometrial o de implantación (Yoshinaga K, 1980).

Otras moléculas que participan en este evento son las integrinas, principalmente la $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ en etapas muy tempranas, en el periodo que comprende el día 19 del ciclo menstrual o el día 5 después de la fertilización. Se ha propuesto que la función principal de esta integrina es la de abrir la ventana de implantación (Lessey BA y col, 1992).

En la década pasada se encontraron evidencias con respecto a la participación del embrión en las modificaciones del ambiente materno en fases muy precoces del embarazo. Entre ellas se encuentran la detección de que el factor activador de las plaquetas derivado del embrión (PAF) se produce desde la etapa de 2 células (Collier M y col, 1988; Goiran PD y col, 1999; O'Neill C, 1985).

Un hecho que ha llamado poderosamente la atención de los investigadores es como escapa el embrión del rechazo inmunológico a pesar de ser un cuerpo extraño para la madre (Redman CW y col, 1995). Este concepto fue propuesto por Medewar en 1953. Él postuló que el estímulo de una respuesta inmunitaria está en relación con la manera y la dosis con la que se presenta el tejido extraño al hospedero. Con respecto a los mecanismos que permiten al organismo escapar de la destrucción inmunitaria Medewar propuso: a) una separación completa entre el embrión y la madre; b) el fracaso del embrión para ser antigénico y c) la supresión del sistema inmunitario materno (Medewar PB, 1953).

8.1 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DEL EMBRIÓN EN LA PREIMPLANTACIÓN.

Noonan y col. reportaron en 1979 la existencia de un factor al que denominaron de la fase inicial del embarazo (early pregnancy factor, EPF) y propusieron que tiene propiedades de inmunosupresión y capacidad de modificar el ambiente materno (Noonan FP y cols, 1979). Posteriormente se encontró que este factor aparece a partir del momento que el huevo tiene contacto con el tejido materno. En el humano este factor se ha detectado en el suero materno pocas horas después de la fertilización (Goiran PD y col, 1999).

Otros factores de crecimiento de origen embrionario que han sido identificados en esta etapa son el PAF (factor activador de las plaquetas derivado del embrión) y el factor de preimplantación (PIF), el cual es una proteína de bajo peso molecular que se ha aislado tanto de embriones cultivados como de suero materno 4 días después de la fertilización y antes de la implantación de un embrión viable (Goiran PD y col, 1999).

Mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), se ha demostrado que el embrión en fases tempranas produce los mRNA de algunos factores de crecimiento polipeptídicos (Goiran PD y col, 1999). Por ejemplo, la transcripción de la cadena A del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-A) y sus receptores α y β ocurre en el embrión de 8 células; del factor de crecimiento y transformación α (TGF- α) y del factor de crecimiento epidérmico (EGF) los cuales se han identificado tanto en embriones de 8 células como en el blastocisto (Goiran PD y col, 1999).

En cultivo de embriones se ha logrado aislar a las 48 horas al factor estimulante de colonias-1 (CSF-1), a la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y al factor de crecimiento y transformación- β (TGF- β). En embriones en

etapa de mórula y de blastocisto se ha determinado también la presencia del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-2) (Goiran P, 1999). El RNAm de la IL-6, así como del IGF-2 se han identificado posteriormente a que se inicia la expresión del genoma embrionario (Rappolee DA, 1990).

Por otra parte existen evidencias desde los años '70 que sugieren la participación de metabolitos del ácido araquidónico como señales embrionarias previas a la implantación, como por ejemplo: a) los efectos adversos de los inhibidores de la prostagaldin-sintetasa sobre el desarrollo del embrión *in vitro* (Biggers JD y col, 1978); b) la inhibición del establecimiento del embarazo cuando se impide la síntesis de prostaglandinas (PG) (Lau IF y Chang MC, 1973; Lau IF y col, 1975) y c) la detección y medición de metabolitos de estos compuestos, ya sea directamente o después de realizar cultivos con ácido araquidónico exógeno (Redman CW y col, 1995). Mediante radioinmunoanálisis se ha demostrado la producción de PGF_2 y E_2 en blastocistos humanos (Holmes PV y col, 1989). Además antes de implantarse el embrión produce al menos dos clases de mediadores lipídicos potentes: el PAF y la PGE_2 (Holmes PV y col, 1989; Goiran PD y col, 1999).

Por otra parte, pruebas farmacológicas y bioquímicas han indicado que la síntesis y metabolismo de esteroides sexuales por parte del embrión, son importantes para su desarrollo e implantación (Dickman Z y col, 1976). Las hidroxisteroides-deshidrogenasas, enzimas clave para la biosíntesis de esteroides, se han identificado mediante técnicas histoquímicas en embriones antes de la implantación (Wu JT y Lin GM, 1982).

Se ha demostrado que el blastocisto de ratón sintetiza histamina, a partir de la histidina (Dey SK y col, 1979). La histamina embrionaria podría estimular la producción de PG en el endometrio, lo que iniciaría la implantación. En apoyo a lo anterior existe el hecho de que el diclorhidrato de DL-metilhistidina, un

antagonista competitivo de la histidina-descarboxilasa, inhibe la embriogénesis y la implantación en conejo y el fenómeno es reversible si se administra simultáneamente histidina (Dey SK y col, 1979). También se ha reportado que la producción del PAF por parte del embrión puede estimular la liberación de histamina uterina, a partir de los mastocitos. La histamina podría estimular la producción de poliaminas por el embrión y, por tanto, iniciar la mitosis (Dey SK y col, 1979).

8.2 DECIDUA

Para que se lleve a cabo exitosamente la implantación, el endometrio se sincroniza con el embrión, proceso que es regulado por la secreción de 17β estradiol y de progesterona. En la mujer la actividad secretora máxima ocurre aproximadamente a los días 5 y 7 post-ovulación, en el momento en que las células del estroma inician su diferenciación (Goiran PD y col, 1999). En el periodo de pre-implantación los estrógenos y la progesterona regulan la expresión de varios factores de crecimiento y citocinas en el útero. Estos factores endometriales (ligandos de los receptores del EGF, LIF, etc.), tienen la función principal de regular la acción de los esteroides y pueden actuar sobre el blastocisto como señales paracrinas (Goiran PD y col, 1999).

El término decidua o endometrio decidualizado, designa al tejido materno que tapiza al útero gestante y se elimina en el parto. Es el tejido materno que se encuentra en contacto más estrecho con el embrión en desarrollo. (Márquez O, 1996).

Existen tres tipos de deciduas: 1) la basal o parte materna de la placenta, que es el endometrio sobre el que se implanta el blastocisto y presenta arteriolas, vénulas y vasos linfáticos; 2) la capsular, que es el tejido que cubre al trofoblasto; está en contacto con el corion liso, liso o calvo y carece de vasos propios y 3) la decidua parietal, que es el endometrio que no participa en la

implantación y por lo tanto no está en contacto directo con el trofoblasto (Fig. 11).

De Feo (De Feo VJ, 1967) sugirió que las funciones de la decidua consisten en restringir la invasión del trofoblasto, nutrir al embrión y en las especies con embarazos múltiples proporcionar una matriz homeostática alrededor de cada embrión. Actualmente, las investigaciones se han dirigido hacia el papel de la decidua en la regulación de la respuesta inmunitaria materna local frente al aloinjerto fetal (Goiran PD y col, 1999).

En las primeras etapas del embarazo humano, el endometrio decidualizado es un tejido que se origina a partir de la transformación del endometrio existente. Esta transformación es la continuación de los cambios que se producen en el ciclo menstrual normal y preparan al endometrio para la implantación (Redman CW y col, 1995). Estos cambios iniciales en la decidua humana se encuentran bajo control hormonal, principalmente de la progesterona (Bell SC, 1983). En la mujer, los principales componentes celulares de la decidua son las células del estroma, las células epiteliales glandulares, así como una población celular derivada de la médula ósea y la matriz extracelular que rodea a las células (Redman CW y col, 1995)

9. IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA EN EL HUMANO

La implantación o nidación es el proceso por el que el blastocisto se fija al tejido materno. Este evento se inicia al mismo tiempo que la gastrulación (Redman CW y col, 1995). De acuerdo a Enders y Schlafke (Enders AC y Schlafke S, 1969; Enders AC y Schlafke S, 1967), la implantación en el humano puede dividirse en tres etapas: a) etapa de aposición, b) etapa de adhesión y c) etapa de penetración. En la etapa de aposición las células del trofoectodermo o trofoblasto embrionario se colocan en el epitelio uterino. En

la etapa de adhesión el trofoectodermo y el epitelio uterino se encuentran íntimamente unidos para resistir la disociación tisular por algún mecanismo agresor interno o externo. En la etapa de penetración el epitelio uterino es invadido por el trofoectodermo.

Por otra parte Bonnet (Adashi-Eli Y y col, 1995) clasificó los mecanismos de implantación en tres tipos: a) central, b) excéntrica y c) intersticial. La implantación central, llamada también implantación superficial, ocurre principalmente en el conejo, el hurón y algunos marsupiales. En estos animales el blastocisto se expande ampliamente antes de implantarse. Por otra parte, el blastocisto de ratón, rata y hamster es muy pequeño y su expansión es muy modesta. En otras especies se forma una cámara de implantación por la invaginación del epitelio uterino; este evento es característico de la implantación excéntrica. En el humano el proceso de implantación es de tipo intersticial, donde el blastocisto se embebe dentro del tejido subepitelial del estroma (Fig. 12)

En el sitio de implantación existen dos tejidos genéticamente diferentes, el blastocisto y el endometrio. En la interacción temprana de estos tejidos pueden participar proteínas de matriz extracelular que se expresan en la superficie externa del trofoblasto por la participación de las integrinas (Goiran PD y col, 1999).

El trofoblasto produce también moléculas de adhesión celular o integrinas como la uvomorulina o E-cadherina, la L-CAM y la P-cadherina e integrinas, que lo unen a la colagenasa, la fibronectina y la laminina. Estas células secretan también grandes cantidades de hepáran-sulfato y proteasas (colagenasa, estromelisin, metaloproteasas y el activador del plasminógeno), cuya función inicial es digerir la matriz del epitelio uterino y después definir cuales células podrán penetrar en la capa compacta del endometrio (Goiran PD y col, 1999; Márquez O, 1996).

Durante la implantación las células del trofoblasto o del trofoectodermo que están en contacto con el macizo celular interno, que al principio son aplanadas, aumentan su volumen, se transforman en cuboides y se dividen a un ritmo acelerado. Las células externas se fusionan una con otra y forman el sincitiotrofoblasto, el cual es una masa de citoplasma con varios núcleos, los que pierden la capacidad de dividirse y aumentan su número a partir de las células del citotrofoblasto (Goiran PD, 1999; Márquez O, 1996) (Fig. 12).

El trofoblasto prolifera y produce enzimas que entre los días 9 y 10 de desarrollo embrionario destruyen la pared de algunos capilares de la capa compacta y parte del endometrio, formando vacuolas. A estas vacuolas, que poco a poco aumentan de tamaño, se les llama espacios lagunares y a su contenido, embriotrofo o alimento del embrión. Los espacios lagunares le dan al sincitiotrofoblasto el aspecto de una esponja. Estos más adelante se transforman en los espacios intervillosos, o lagunas sanguíneas maternas, en las que circula la sangre materna que sale o se extravasa de las arteriolas espirales del endometrio, baña el trofoblasto y regresa por las vénulas a la circulación materna. Esta sangre es impulsada por el corazón de la madre.

Mientras se forman los espacios lagunares, el tejido del endometrio crece sobre el trofoblasto hasta que lo cubre por completo quedando hacia la luz uterina solo un pequeño botón de fibrina, que al final de la segunda semana del embarazo desaparece y el epitelio uterino columnar vuelve a ser continuo.

Ante la invasión del trofoblasto, el endometrio reacciona y las células del tejido conectivo aumentan rápidamente de volumen hasta que se vuelven poliédricas, produciendo mayor cantidad de glucógeno, mucina y lípidos que alimentan al embrión. Esta transformación evita que el trofoblasto penetre en la capa basal del endometrio. Esta respuesta del endometrio recibe el nombre

de reacción decidual y las células poliédricas, junto con los vasos uterinos constituyen las deciduas.

La reacción decidual se inicia en el sitio de implantación, pero se propaga rápidamente en todo el endometrio, formándose la decidua basal o parte materna de la placenta, la decidua capsular y la decidua parietal, que como ya se mencionó es el endometrio que no participa en la implantación (Márquez O, 1996).

En las primeras etapas de la implantación, las células embrionarias que penetran la mucosa uterina son las del trofoectodermo que poseen la capacidad de secretar proteasas que facilitan su invasión. Posteriormente las células del citotrofoblasto penetran también en el tejido materno, pasando a formar parte del sincitiotrofoblasto hacia el interior del futuro lecho placentario.

Las células del citotrofoblasto poseen no solo propiedades proliferativas, sino también una capacidad notable de invasión tanto *in vivo* como *in vitro*, por su capacidad de producir colagenasa. Por ejemplo, se ha demostrado que células de citotrofoblasto purificado de placenta a término invaden fácilmente a grupos glandulares provenientes de tejido endometrial (Kliman HJ y col, 1988). Asimismo, en pruebas de invasión *in vitro* utilizando membranas basales amnióticas, se ha demostrado también que los citotrofoblastos obtenidos de placenta del primer trimestre del embarazo tienen un potencial invasor tan potente como el de la línea celular del coriocarcinoma JAR (Yagel S y col, 1988).

Para impedir que haya superposiciones duraderas en la expresión de las propiedades invasoras y las proliferativas en estas células -situación que es potencialmente peligrosa-, es necesario que su coexpresión transitoria se encuentre estrictamente regulada. El control de la proliferación normal requiere de una señal estimulante para un número limitado de células blanco,

que responden mediante una cascada de fenómenos que abarcan desde la membrana celular hasta el núcleo. Existe un programa definido de desarrollo que controla la expresión de los factores de crecimiento y sus receptores, así como la regulación de los procesos transcripcionales que ejecutan las respuestas inducidas por el ligando (Goiran PD y col, 1999).

En el humano se han identificado algunos proto-oncogenes que se encargan de controlar este desarrollo; entre ellos están el myc (Ohlsson PS y col, 1984; Ohlsson PS y cols, 1985), el fos (Dechamps L y col, 1985), el ras (Barbacid M, 1987), el sis (Waterfield MD y col, 1983), el Erb-B y el Fms (Downward J y col, 1984; Goiran PD y col, 1999).

9.1 PARTICIPACIÓN DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO EN LA IMPLANTACIÓN.

La asociación casi exclusiva del factor 2 de crecimiento semejante a la insulina (IGF-2) con los procesos embrionarios/fetales (el IGF-2 no puede atravesar la barrera placentaria), sugiere que dicho factor desempeña también un papel importante en el control autocrino/paracrino de corto alcance. La concentración del IGF-2 en la placenta es especialmente elevada en el citotrofoblasto proliferativo de la cubierta trofoblástica, en el citotrofoblasto cilíndrico y en los islotes trofoblásticos (Goiran PD y col, 1999).

La placenta está sometida a un crecimiento regulado por lo que se expresan en ella también ciertas sustancias inhibitoras del crecimiento, a fin de contrarrestar el funcionamiento de las vías estimuladoras. Los miembros de la familia del factor de crecimiento y transformación- β (TGF- β) pueden inducir o inhibir el crecimiento celular, según el tipo de células blanco de que se trate (Moses HL y col, 1985). Por ejemplo, en el humano el patrón de expresión del TGF- β 1 se limita en gran parte al tejido extraembrionario. Por otra parte el TGF- β 1 puede actuar en combinación con otros factores de crecimiento como

el IGF-2 y el PDGF-B en las primeras fases de la gestación humana en la cubierta citotrofoblástica para inducir su desarrollo (Goiran PD y col, 1999).

El TGF- β no es el único factor de crecimiento que controla la invasividad del trofoblasto. El factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF) es un miembro perteneciente a una familia de genes relacionados con el crecimiento e incluye en su familia a los genes transformadores int-1 y hst (Gospodarowicz D y col, 1985).

Por otra parte se sabe que el TGF- β 1, que como se mencionó se expresa de manera importante en el trofoblasto proliferativo (Roberts AB y col, 1985), presenta una similitud de secuencias con la inhibina, la cual se expresa también en el citotrofoblasto y, según se ha propuesto, contribuye a disminuir la producción de gonadotropinas (hCG) en la placenta durante el segundo trimestre (Petraglia F y col, 1987). Otro miembro de esta familia, la activina A, es activa a niveles particularmente elevados en el citotrofoblasto. En la actualidad se sabe que el TGF- β se expresa en la interfase materno-fetal a partir del primer trimestre, hasta finales del embarazo. Se ha demostrado también que este factor se libera en forma permanente y quizás esté activado por la plasmina y la catepsina D (Goiran PD y col, 1999).

9.2 INVASIÓN DEL TROFOBLASTO.

La placentación es consecuencia de la invasión de la decidua materna y de las arterias uterinas por parte del citotrofoblasto. Los procesos de placentación requieren del desarrollo y crecimiento de dos circulaciones placentarias: la fetal y la materna. La circulación útero-placentaria comienza a desarrollarse cuando el espacio intervelloso primitivo, que se forma a partir de las lagunas trofoblásticas en el embrión de 7-9 días, establece continuidad con las vénulas y los capilares deciduales. Para este proceso y otros ulteriores se requiere que el trofoblasto invada la circulación materna. Cuando se forma la cubierta citotrofoblástica, el trofoblasto comienza a

invadir selectivamente las arterias espirales, las cuales son erosionadas a medida que las células migratorias del citotrofoblasto se posicionan en sus paredes. La capa media y la adventicia de las arterias uterinas quedan laxas al disolverse las fibras elásticas y el músculo liso, lo que deja una capa fibrinoide amorfa en torno al endotelio (Márquez O, 1996)

Las células citotrofoblásticas pasan a través de la pared debilitada, llegan a la zona subendotelial y luego a la luz arterial. Los extremos de las arterias espirales quedan ocupados parcialmente por masas de células citotrofoblásticas que después migran en dirección centripeta, contra la corriente sanguínea, hacia segmentos arteriales miometriales más profundos (semana 12, primera invasión). La invasión del trofoblasto continúa hasta alrededor de las 18 semanas (segunda invasión) y luego, por motivos no elucidados aún, cesa; al término del embarazo muchas de las células trofoblásticas ya han desaparecido (Goiran PD y col, 1999).

La presencia de células trofoblásticas intraarteriales o intravasculares es una característica de la placentación en primates (Pijnenborg R y col, 1981). Se ha propuesto que una función inicial importante del trofoblasto migratorio sería la de taponar las arterias, con lo que disminuiría la presión de la sangre que se filtra al espacio intervelloso. Algunos autores han sugerido que estas células pueden tener un papel ulterior importante en la inducción de cambios estructurales o fisiológicos en los segmentos distales de las arterias espirales, que permitan la gran expansión del flujo sanguíneo útero-placentario de la segunda mitad del embarazo (Goiran PD y col, 1999).

Los segmentos de las arterias uterinas que son remodelados por la invasión del trofoblasto pierden todos los elementos musculares y elásticos de sus paredes y se convierten en tubos fibrinoides tortuosos y muy dilatados. Dentro de las paredes de estos vasos se observan células citotrofoblásticas dispersas, que en algunos lugares pueden reemplazar el revestimiento endotelial (Brosens IA y col, 1967). Es interesante mencionar que ni las

arterias basales ni las venas del lecho placentario parecen ser sensibles a los mismos procesos.

Por otra parte, la invasión de las células del trofoblasto depende en gran medida de su capacidad para romper la membrana basal epitelial y penetrar en el estroma subyacente. Para que estas células degraden las fibras de colágena de la membrana basal es necesario que intervengan proteasas especializadas, como las de la familia de las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs), los activadores del plasminógeno que pertenecen a la familia de las serin-proteinasas y la plasmina (Goiran PD y col, 1999). Las metaloproteinasas (MMPs) de matriz son una familia de proteinasas dependientes del zinc, que son capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular (MEC). Las MMPs se subdividen en tres subfamilias (colagenasas, estromelincinas y gelatinasas) de acuerdo a la especificidad del sustrato (Goiran PD y col, 1999). La colagenasa tipo IV y la gelatinasa A o MMP-2, son producidas por fibroblastos no invasivos, mientras que la gelatinasa B o MMP-9 es producida por el citotrofoblasto. La actividad de las metaloproteinasas se encuentra regulada por los TIMPs (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas) y éstos a su vez son regulados por los factores de crecimiento, principalmente el EGF y el TGF- α , lo cual es importante para la invasión del trofoblasto (Goiran PD, 1999).

Para que el blastocisto inicie el contacto y posteriormente la invasión del endometrio, se requiere la interacción de las superficies celulares, por lo que éstas deben mostrar adhesividad. En general, la adhesión de las células a la matriz extracelular está mediada por receptores específicos, los cuales en su mayoría pertenecen a la familia de las integrinas. Estas son heterodímeros $\alpha\beta$ que tienen una especificidad de ligandos distintos, determinada por la combinación específica de diversas subunidades α y β (Loke YW y King A, 1995). La presencia de moléculas de la familia de las integrinas ha sido

demostrada en la superficie epitelial materna incorporándose en ella, por ejemplo los heterodímeros $\alpha\nu\beta_1$, $\alpha\nu\beta_3$, $\alpha\nu\beta_5$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, y $\alpha_4\beta_1$ (Aplin J y col, 1991). Las integrinas también se expresan en el blastocisto. Los tipos $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha\nu\beta_6$ se expresan en forma continua, mientras que α_1 , α_2 , α_7 , α_{6A} y α_3 son regulados con el desarrollo. Los tipos α_2 , α_7 y α_{6A} , los cuales se unen a laminina, han sido detectados en el blastocisto durante la diferenciación endodérmica y al principio de la adhesión (Goiran PD, 1999). Las cadherinas (miembros de una familia de proteínas que median la adhesión célula-célula dependiente de Ca^{++} en los tejidos animales) están presentes también en las uniones adherentes, junto con un complejo de proteínas compuesto de moléculas de catetina y actina que contribuyen a la unión célula-célula. Se ha señalado que la presencia de cadherinas es esencial para mantener la función de las células epiteliales en el embrión (Guzmán GA y col, 1993; Tabibzadeh S y Babaknia A, 1995).

10. PLACENTA HUMANA.

El desarrollo de un feto en el útero materno está ligado anatómica, genética y metabólicamente al de la placenta, un órgano de existencia transitoria y de forma aplanada o discoidal que se encuentra adosado a la pared del útero, cuya función principal es el transporte de nutrientes y el intercambio de gases entre el feto y la madre (Redman C y col, 1995). El cordón umbilical transporta muchas otras sustancias además del oxígeno, y la placenta cumple funciones más relevantes que las de un simple anclaje del cordón. Irrigada abundantemente con sangre fetal por un lado y materna por otro, la placenta separa anatómicamente los sistemas circulatorios fetal y materno, de modo que todos los intercambios de sustancias ocurren a través de esta interfase; la placenta suministra todas las sustancias que el feto necesita y es la única vía para eliminar todas las sustancias de desecho producidas por el feto.

demostrada en la superficie epitelial materna incorporándose en ella, por ejemplo los heterodímeros $\alpha\nu\beta_1$, $\alpha\nu\beta_3$, $\alpha\nu\beta_5$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, y $\alpha_4\beta_1$ (Aplin J y col, 1991). Las integrinas también se expresan en el blastocisto. Los tipos $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha\nu\beta_6$ se expresan en forma continua, mientras que α_1 , α_2 , α_7 , α_{6A} y α_3 son regulados con el desarrollo. Los tipos α_2 , α_7 y α_{6A} , los cuales se unen a laminina, han sido detectados en el blastocisto durante la diferenciación endodérmica y al principio de la adhesión (Goiran PD, 1999). Las cadherinas (miembros de una familia de proteínas que median la adhesión célula-célula dependiente de Ca^{++} en los tejidos animales) están presentes también en las uniones adherentes, junto con un complejo de proteínas compuesto de moléculas de catetina y actina que contribuyen a la unión célula-célula. Se ha señalado que la presencia de cadherinas es esencial para mantener la función de las células epiteliales en el embrión (Guzmán GA y col, 1993; Tabibzadeh S y Babaknia A, 1995).

10. PLACENTA HUMANA.

El desarrollo de un feto en el útero materno está ligado anatómica, genética y metabólicamente al de la placenta, un órgano de existencia transitoria y de forma aplanada o discoidal que se encuentra adosado a la pared del útero, cuya función principal es el transporte de nutrientes y el intercambio de gases entre el feto y la madre (Redman C y col, 1995). El cordón umbilical transporta muchas otras sustancias además del oxígeno, y la placenta cumple funciones más relevantes que las de un simple anclaje del cordón. Irrigada abundantemente con sangre fetal por un lado y materna por otro, la placenta separa anatómicamente los sistemas circulatorios fetal y materno, de modo que todos los intercambios de sustancias ocurren a través de esta interfase; la placenta suministra todas las sustancias que el feto necesita y es la única vía para eliminar todas las sustancias de desecho producidas por el feto.

Además, la placenta puede regular numerosas funciones maternas sintetizando múltiples hormonas idénticas a las producidas por la hipófisis (Redman CW y col, 1995).

A fin de mantener y proteger la vida fetal hasta el momento en que el embrión está capacitado para una existencia independiente, el tejido placentario se comporta como un órgano trasplantado en el útero materno, donde es tolerado, adopta un crecimiento invasivo y adquiere una extraordinaria actividad metabólica. La placenta es un órgano único, en cuanto se diferencia y crece a partir de tejido embrionario hasta alcanzar la madurez (e incluso el envejecimiento) en un periodo de semanas o meses, según las especies. Además, la placenta puede seguir desarrollándose en el útero después que el feto ha muerto o ha sido eliminado, e incluso puede implantarse en otros tejidos maternos y nutrir al feto hasta la madurez sin la protección del útero.

10.1 CLASIFICACIÓN DE LA PLACENTA HUMANA

Para su estudio la placenta humana se clasifica de la siguiente forma:

DECIDUA: La placenta humana se considera que es decidual porque el trofoblasto provoca la erosión y penetración de la pared del útero con el cual establece contacto íntimo. Al finalizar el embarazo y en el periodo de alumbramiento, se produce una hemorragia al momento de desprenderse la placenta, mecanismo que no sucede en todas las especies placentadas.

DISCOIDAL: En un inicio el corion está totalmente cubierto de vellosidades; sin embargo, como solo existe contacto íntimo entre los anexos embrionarios y la mucosa uterina, el desarrollo de estas vellosidades solo continúa del lado que se aleja de la luz uterina y adquiere el aspecto de disco, mientras que en las demás partes del corion las vellosidades se reducen.

HEMOCORIAL: El sincicio corial abarca una gran extensión y destruye no sólo al epitelio uterino, sino también al endotelio de los capilares uterinos. Los vasos sanguíneos dilatados forman lagunas en las que más tarde se introducen las vellosidades coriales, que finalmente quedan bañadas en sangre materna para facilitar el intercambio de sustancias nutritivas desde la madre hasta el embrión, aunque no exista continuidad entre las lagunas maternas y los vasos sanguíneos de origen fetal. Así, las vellosidades coriales pueden ser estructuras dendríticas ramificadas o bien fusionarse y formar una red compleja (Carlson BM, 1994).

10.2 ANATOMÍA MACRO Y MICROSCÓPICA DE LA PLACENTA HUMANA.

Macroscópicamente la placenta tiene forma discoidal, con unos 15 a 20 cm de diámetro y de 2.5 a 3 cm de grosor; su peso aproximado oscila entre 500-600 g. Se distinguen en ella dos caras o superficies, una materna y otra fetal, en esta última se inserta el cordón umbilical. La longitud de éste suele ser de 50 cm como término medio, si bien puede oscilar entre 25 y 150 cm; su diámetro varía de 1 a 1.30 cm. Está constituido por dos arterias y una vena, generalmente arrolladas en espiral, de color blanquecino, e incluidas en un tejido mesenquimatoso, la gelatina de Wharton (Dexeus S, 1994).

10.2.1 CARA MATERNA

Está formada por mamelonés rojizos llamados cotiledones. Se encuentra recubierta casi en su totalidad por una membrana muy delgada, de color grisáceo, ligeramente áspera, que no puede ser retirada del tejido subyacente: es la parte de la decidua que se desprende después del parto, o sea, la decidua compacta. De esta decidua parten prolongaciones, los tabiques, que separan los cotiledones. Con frecuencia se ve sobre la cara materna un coágulo sanguíneo adherido, proveniente de la sangre que

emana de la superficie uterina durante el desprendimiento de la placenta: el hematoma retroplacentario (Dexeus S, 1994).

10.2.2 CARA FETAL

La cara fetal de la placenta es lisa, brillante y de color gris azulado. Está recubierta por el amnios, que se continúa con el cordón umbilical en el punto de su inserción, formando su vaina amniótica. El amnios se desprende fácilmente de la cara fetal, pero en general no del cordón. A través del amnios se ven los vasos (arterias y venas) que desde el cordón llegan a la placenta y se ramifican formando relieve. En la cara fetal se encuentra la inserción placentaria del cordón, la cual puede ser:

- Central (20 % de los casos).
- Lateral, en un punto excéntrico (75% de los casos).
- Marginal, en el borde, en cuyo caso la placenta se designa placenta en raqueta (5% de los casos).
- Velamentosa, o sea, en las membranas fetales, a una cierta distancia del borde de la placenta. De aquí, los vasos aislados serpentean entre las membranas hasta llegar al borde de la placenta. Este tipo de inserción es francamente patológico, por las hemorragias que puede originar.

En el lugar de la inserción de la placenta se encuentran a veces pequeños crecimientos de epitelio amniótico o carúnculas, así como el repliegue del amnios (repliegue de Schultz) que llega al conducto vitelino (Dexeus S, 1994).

10.2.3 CIRCUNFERENCIA DE LA PLACENTA.

En el borde de la placenta se halla la membrana obturante de Winckler. Alrededor de la placenta existe una gruesa vena que la circunda: el seno circular o marginal, que recoge toda la sangre de la periferia. Las

vellosidades del corion frondoso, al destruir los elementos de la serotina, forman una gran cavidad (espacio intercoriodecidual), limitada por una parte por la placa corial y, por otra, por la porción de la serotina más próxima a la capa muscular del útero. En la periferia de esta cavidad el corion se halla adherido con la serotina. Un repliegue de la serotina (lámina basal obturante de Winckler o decidua subcorial de Koelliker) se desliza en una pequeña extensión por debajo del corion y refuerza la oclusión de los espacios intervellosos, impidiendo que la sangre derramada en dichos espacios se deslice entre el corion y la decidua (Dexeus S, 1994).

10.2.4 VASOS SANGUÍNEOS Y ESTRUCTURA DE LA PLACENTA.

Las dos arterias del cordón umbilical son en general del mismo tamaño y cada una de ellas irriga aproximadamente la mitad de la placenta. Si una de ellas es menor que la otra, dicho vaso irriga también un número correspondiente inferior de cotiledones. En la lámina coriónica, las arterias se dividen según la cantidad de cotiledones irrigados por ellas y donde desembocan (en la placenta no existe *vasa vasorum*); la nutrición del tejido se produce por ósmosis.

Cada cotiledón posee una arteria principal, que luego se divide en arterias de segundo y tercer orden. De estas últimas parte la red capilar de las vellosidades. El número de arterias principales oscila entre 20 y 40. La estructura del sistema venoso corresponde al arterial, con la excepción de que entre las venas de la lámina coriónica existen numerosas anastomosis antes de su reunión con la vena del cordón umbilical.

El cotiledón placentario está constituido por gran cantidad de vellosidades en disposición arboriforme. La vellosidad está formada a su vez por sincicio, capa celular de Langhans y un eje conjuntivo central por donde se ramifican los vasos.

Las vellosidades descienden sin ramificarse desde la cara fetal hasta la cara materna. Al llegar aquí y en contacto con la decidua, los vasos de la vellosidad se encorvan hacia arriba y ascendiendo de nuevo hacia la cara fetal emiten en su trayecto todas las ramificaciones, las cuales se unen con las de otras vellosidades próximas y el ensamblaje forma una red tupida. Por tanto, podemos distinguir dos tipos de vellosidades: unas que se fijan a la decidua (vellosidades arpones o de anclaje) y otras que flotan libremente en los espacios intervellosos sanguíneos (vellosidades libres o flotantes).

La cáduca basal emite tabiques, llamados cotiledones, que separan las acumulaciones de vellosidades entre sí. En el límite entre las formaciones maternas y fetales se forman líneas de fibrina de Nitabuch y de Rohr más o menos constantes (Dexeus S, 1994).

11. TEORÍAS ACTUALES DE LA FISIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA.

Como ya se mencionó, la preeclampsia tiene un origen multifactorial y/o multisistémico, sin que hasta nuestros días se conozca con claridad la causa exacta de su etiopatogenia, a pesar de los múltiples esfuerzos realizados por los investigadores clínicos y los de ciencias básicas. Es por esto que a la preeclampsia se le sigue llamando "la enfermedad de las mil teorías". A continuación se mencionan brevemente las teorías más aceptadas actualmente acerca de su etiología.

11.1. TEORÍA GENÉTICA.

Varios grupos de investigadores han reportado una tendencia familiar a desarrollar preeclampsia, principalmente preeclampsia severa (Arngrimsson R y col, 1990; Chesley LC, 1968). En estos estudios se encontró que la frecuencia de presentación de la preeclampsia es mayor en las madres,

Las vellosidades descienden sin ramificarse desde la cara fetal hasta la cara materna. Al llegar aquí y en contacto con la decidua, los vasos de la vellosidad se encorvan hacia arriba y ascendiendo de nuevo hacia la cara fetal emiten en su trayecto todas las ramificaciones, las cuales se unen con las de otras vellosidades próximas y el ensamblaje forma una red tupida. Por tanto, podemos distinguir dos tipos de vellosidades: unas que se fijan a la decidua (vellosidades arpones o de anclaje) y otras que flotan libremente en los espacios intervellosos sanguíneos (vellosidades libres o flotantes).

La cáduca basal emite tabiques, llamados cotiledones, que separan las acumulaciones de vellosidades entre sí. En el límite entre las formaciones maternas y fetales se forman líneas de fibrina de Nitabuch y de Rohr más o menos constantes (Dexeus S, 1994).

11. TEORÍAS ACTUALES DE LA FISIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA.

Como ya se mencionó, la preeclampsia tiene un origen multifactorial y/o multisistémico, sin que hasta nuestros días se conozca con claridad la causa exacta de su etiopatogenia, a pesar de los múltiples esfuerzos realizados por los investigadores clínicos y los de ciencias básicas. Es por ésto que a la preeclampsia se le sigue llamando "la enfermedad de las mil teorías". A continuación se mencionan brevemente las teorías más aceptadas actualmente acerca de su etiología.

11.1. TEORÍA GENÉTICA.

Varios grupos de investigadores han reportado una tendencia familiar a desarrollar preeclampsia, principalmente preeclampsia severa (Arngrimsson R y col, 1990; Chesley LC, 1968). En estos estudios se encontró que la frecuencia de presentación de la preeclampsia es mayor en las madres,

hermanas, hijas y nietas de mujeres con preeclampsia; sin embargo, el patrón de herencia no es claro. Basándose en los hallazgos en mujeres preeclámplicas y normales y sus familiares de sexo femenino, Chesley y Cooper propusieron un modelo de preeclampsia con un solo gen recesivo con penetración incompleta (Chesley LC y Cooper DW, 1986). Asimismo, estudiando los patrones de predisposición familiar y herencia genética de la preeclampsia a través de 3 o 4 generaciones en 94 familias de Islandia, Arngrimsson y col. (Arngrimsson R y col, 1990) encontraron que los modelos de un solo gen recesivo o un gen dominante con patrones de herencia de penetración incompleta podían explicar sus resultados.

Por otra parte, Hayward y col. (Hayward C y col, 1992) construyeron un mapa de exclusión para la preeclampsia asumiendo una herencia autosómica recesiva, sin embargo no pudieron establecer una relación positiva en 2 generaciones de familias escocesas con preeclampsia. Liston y Kilpatrick (1991), por su parte, sugirieron que existe una interacción entre el genotipo materno y el fetal. En todos estos modelos los resultados accesibles sugieren que es necesario un alelo relativamente común, que actúe como un "gen principal" y que confiera susceptibilidad a la preeclampsia para explicar el patrón de herencia observado. Sin embargo, los estudios de concordancia entre gemelas y los estudios de consanguinidad que podrían usarse para discriminar entre los modelos propuestos, son escasos y no son concluyentes (George K y col, 1992; Thornton JG y Onwude JL, 1991).

Es poco probable que exista un genotipo particular que sea necesario para que se presente la preeclampsia. Basándose en el hecho de que las enfermedades más comunes del adulto, como la hipertensión, la diabetes mellitus y las neoplasias no se heredan como factores Mendelianos simples, sino más bien varios loci confieren "labilidad genética" predisponiendo a los individuos a la enfermedad, puede proponerse que los "genes de la pre-

eclampsia" actúen, posiblemente asociados con factores ambientales, como loci de susceptibilidad que disminuyan el umbral de la mujer y predispongan el desarrollo de esta patología (Broughton-Pipkin F, 1999; Morgan T y Ward K, 1999).

Por otra parte, cada día es más frecuente encontrar reportes en la literatura que señalen una contribución genética del feto al desarrollo de la preeclampsia (Broughton-Pipkin F, 1999; Morgan T y Ward K, 1999). De hecho, un estudio de población realizado recientemente en Noruega en mujeres que habían cambiado de pareja (Lie RT y col, 1998), sugirió que la transmisión fetal de un gen paterno contribuye a la probabilidad de que se desarrolle la preeclampsia. También existe la posibilidad de que en el desarrollo de esta patología participe un polimorfismo en un gen paterno silenciado que sea expresado por el feto (Graves JA, 1998).

Estos antecedentes, conjuntamente con la tendencia al tromboembolismo que presentan algunas mujeres preeclámpicas, han permitido proponer a varios genes como candidatos que podrían estar involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia (Broughton-Pipkin F, 1999; Dekker GA y Sibai BM, 1998; Girling J y de Swiet M, 1998; Morgan T y Ward K, 1999). Los genes relacionados con el control de la presión sanguínea, con la distribución de los líquidos corporales, con las enfermedades vasculares y con la regulación de la remodelación vascular, parecen ser los candidatos más viables.

El análisis de mapeo de exclusión cromosómica asumiendo una herencia autosómica recesiva, así como estudios de tipo genealógico han sugerido la participación en la preeclampsia de genes ubicados en los cromosomas 1, 3, 4, 9 o 18 (Harrison G y col, 1997; Hayward C y col, 1992). No obstante que hasta ahora se han estudiado relativamente pocos genes candidatos a estar vinculados con esta patología, los resultados obtenidos con los que han sido

evaluados apoyan esta propuesta. Por ejemplo, entre los genes analizados se encuentran dos relacionados con la coagulación, el del factor V y el de la metilenotetrahidrofolato reductasa, así como el gen del angiotensinógeno; todos ellos se localizan en el cromosoma 1 (Broughton-Pipkin F, 1999).

La complicada etiología de la preeclampsia exige la realización de más estudios que evalúen la contribución tanto de la madre como del feto.

11.2 TEORÍA DE LA PLACENTACIÓN DEFICIENTE

Un hecho importante en los embarazos que se complican con preeclampsia, es la restricción en la migración trofoblástica dentro de las arterias espirales del útero (placentación deficiente). En estos casos se ha demostrado que los segmentos miometriales de dichas arterias conservan su estructura musculoelástica, son de menor calibre y, al examinarlos en biopsias del lecho placentario tomadas en el momento del parto, están desprovistos de los restos habituales del citotrofoblasto infiltrativo (Brosens IA y col, 1972; Dekker GA y Sibai BM, 1998; Robertson WB y col, 1975). También se ha demostrado que en algunos casos de retraso en el crecimiento fetal intrauterino, la migración intravascular está inhibida (Brosens IA y col, 1977; Dekker GA y Sibai BM, 1998; De Wolf F y col, 1980; Gerretsen G y col, 1981; Sheppard BL y Bonnar J, 1976), por lo que la placentación deficiente puede ser la patología primaria en la preeclampsia, ya que se origina mucho antes de que se manifieste clínicamente la enfermedad. En su forma más grave la placentación deficiente provoca aborto; si no es así, el embarazo continúa con evolución posterior de dos síndromes, uno materno, la preeclampsia y uno fetal, el retardo en el crecimiento intrauterino secundarios a la isquemia placentaria.

11.3 TEORÍA INMUNOLÓGICA.

La unidad fetoplacentaria actúa en forma similar al trasplante de un injerto a un hospedero. Este fenómeno se lleva a cabo por la presencia de antígenos heredados por el padre, que resultan extraños para la madre. Por esta razón en el embarazo normal existe un estado único de adaptación inmunológica.

En la actualidad existen reportes que señalan la participación de mecanismos inmunológicos en la etiopatogenia de la preeclampsia (Redman CW y col, 1991; Sibai BM, 1991). La desadaptación inmunológica en las mujeres con preeclampsia parece ser consecuencia de la disminución en la expresión invasiva del trofoblasto hacia el sistema endovascular de la decidua materna. En 1994 Fisher llevó a cabo una revisión exhaustiva de los trabajos más sobresalientes relacionados con la diferenciación del trofoblasto en el embarazo normal y patológico. Esta investigadora demostró que el citotrofoblasto tiene disminuida su capacidad de invasión en la preeclampsia. Además, la capacidad de expresión del antígeno heredado por el padre (HLA-G) se encontró alterada en el trofoblasto extraveloso. La expresión de esta glicoproteína no polimórfica en el tejido placentario es heredada por el padre y probablemente sea la clave para evitar el rechazo fetal (Fisher S, 1994).

Por otra parte, Christiani y col. (Christiani Y y col, 1992) postularon que la galactosa (Gal) y sus residuos $\alpha 1,3$ Gal, están disminuidos en el trofoblasto invasivo en las placentas de las mujeres que desarrollan preeclampsia, además de encontrarse aumentada la expresión de los anticuerpos anti-Gal. Los residuos de $\alpha 1,3$ Gal han sido propuestos como marcadores de la capacidad invasiva del trofoblasto y la unión de anticuerpos anti-Gal maternos con el trofoblasto, puede limitar la invasividad y participar en el control inmunológico de la implantación.

Por otra parte, la decidua está provista principalmente de tejido linfoide. En el primer trimestre las células asesinas naturales (naturall killer) y los linfocitos

granulosos citolíticos, que atacan a los órganos blanco que no han sido preinmunizados, constituyen al rededor del 45% de todas las células del estroma (Starkey PM, 1993). Se ha encontrado en el lecho placentario de mujeres preeclámplicas la presencia de neutrófilos activados (Goiran PD y col, 1999) y se ha relacionado este hecho con el daño vascular.

La liberación por los neutrófilos de sustancias tóxicas como la elastasa contribuye a la destrucción de la integridad de la célula endotelial, la membrana basal vascular y la matriz subendotelial (Greer IA, 1991¹). La elastasa liberada por los neutrófilos sanguíneos es un marcador de su activación y está presente en grandes cantidades en mujeres preeclámplicas (Greer I y col, 1991²).

11.3.1. CÉLULAS CIRCULANTES DEL SISTEMA INMUNE.

La calidad y la cantidad de los linfocitos circulantes se encuentran modificadas en el embarazo normal; ésto se ha caracterizado por el aumento en la cuenta de las células blancas (neutrófilos y monocitos) y por la variabilidad en su función (Alanen A y Lassila O, 1982). Sin embargo, la capacidad proliferativa de los linfocitos maternos se encuentra inhibida en el embarazo normal, ya sea por un estímulo alogénico o por la presencia de lectinas mitogénicas (Alanen A y Lassila O, 1982). Algunos autores han considerado que este sistema se encuentra alterado en la preeclampsia. Por ejemplo, Sridama marcó linfocitos T y B con anticuerpos monoclonales y logró demostrar una disminución significativa en la cantidad circulante de células T cooperadoras (CD4), de células T supresoras y de células T citotóxicas (CD8) en el transcurso del embarazo normal. Esta disminución fue más notoria cuando se presentó preeclampsia, aunque no se encontró relación con su severidad (Sridama V y col, 1982; Goiran PD y col, 1999).

Asimismo, en un estudio realizado en mujeres embarazadas no se encontraron cambios en la concentración de los linfocitos de las madres

normotensas; sin embargo, las células T cooperadoras (CD4) disminuyeron desde la semana 16 de gestación en aquellas pacientes que desarrollaron posteriormente preeclampsia (Bardegez AD y col, 1991).

En relación con la inmunidad humoral, la mayoría de los trabajos no reportan cambios significativos en la concentración de las inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgG, IgD) en el transcurso del embarazo normal y en la hipertensión inducida por el embarazo (El Roeiy A y Gleicher N, 1988). Sin embargo, se ha propuesto que la proteinuria podría ser la consecuencia de depósitos de IgG en el endotelio del glomérulo renal, activando consecutivamente la cascada del complemento, lo que altera la permeabilidad de la membrana (Studd JW, 1971).

Por otra parte se ha señalado que la progesterona producida localmente por las células del trofoblasto, tiene la capacidad de inhibir los mecanismos citotóxicos que pueden presentarse en la preeclampsia (Goiran PD y col, 1999) y que las células del trofoblasto secretan mayor cantidad de progesterona en esta enfermedad (Walsh SW, 1988). La cantidad de progesterona requerida para regular la acción citotóxica de los linfocitos, es proporcional a la cantidad de monocitos en relación con las células del trofoblasto (Feinberg BB y col, 1994).

11.3.2. PREECLAMPSIA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

En varios trabajos se ha reportado una relación entre la presencia de algunas enfermedades autoinmunes y la preeclampsia (Branch WD y col, 1991; Brown HL, 1991). Un ejemplo de la asociación entre estas entidades, es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en la circulación en mujeres con preeclampsia (Branch WD y col, 1991). En un estudio realizado por Branch, la concentración de anticuerpos antifosfolípidos se encontraba elevada en el 16% de las pacientes que desarrollaban preeclampsia severa antes de la semana 34 de gestación (Branch WD, 1989). Los anticuerpos antifosfolípidos

bloquean señales intracelulares y modifican complejos enzimáticos de la membrana (Gleicher N y col, 1992).

Por otra parte, Foidart comunicó la presencia de anticuerpos antilaminina en 33% de las mujeres que desarrollan preeclampsia (Foidart JM y col, 1986). Estos anticuerpos son específicos contra laminina, tienen la capacidad de fijarse al complemento y a menudo se relacionan con la presencia de complejos inmunes circulantes. Durante la invasión trofoblástica estos anticuerpos interfieren con la fijación del trofoblasto a la laminina del útero, y condicionan una penetración inadecuada del trofoblasto a la decidua y a los vasos uterinos (Zhou Y y col, 1993).

Por otra parte, Millez reportó la presencia del factor anticoagulante lúpico, de anticardiolipina, del factor reumatoide y de anticuerpos antifosfolípidos en el 16% de las pacientes preeclámpticas, en el 3% de los embarazos no complicados y en el 2% de aquellas pacientes a las que se les diagnosticó retardo en el crecimiento fetal intrauterino (Millez JM y col, 1991). La fracción de IgG de los anticuerpos antifosfolípidos probablemente sea responsable del desequilibrio en la relación entre la prostaciclina y el tromboxano B₂ en la preeclampsia, ya que la presencia de estas inmunoglobulinas parece estar relacionada con la liberación de tromboxano por la placenta (Peaceman AM y Rehnberg KA, 1992).

Se ha sugerido también que la fijación de inmunoglobulinas en la interfase materno-fetal podría estar favorecida por la presencia de depósitos de IgG. Además, estos anticuerpos se pueden fijar a los antígenos que se localizan en la superficie de los vasos sanguíneos de la placenta e inducir la formación de microinfartos y muerte fetal (Barbui T y col, 1988; Branch WD y col, 1985).

11.3.3 COMPLEJO DE HISTOCOMPATIBILIDAD MAYOR (HLA).

La hipótesis que postula la falta de reconocimiento inmune entre la unidad fetoplacentaria y la madre, como posible factor condicionante para el desarrollo de preeclampsia, implica al sistema de histocompatibilidad mayor (HLA) de la madre, el padre y el feto (Bolis PF y col, 1987; Goiran PD y col, 1999; Jenkins DM y col, 1978).

Se ha sugerido la presencia de un desequilibrio entre el sistema HLA y la unidad feto-materna tanto en los abortos recurrentes como en la preeclampsia y se ha propuesto al antígeno HLA DR4 como el posible responsable de ambas patologías (Liston WA y col, 1991). El riesgo aumenta cuando la madre es portadora de antígenos alogénicos HLA DR4 contra el feto, así como cuando el feto no presenta antígenos alogénicos contra la madre. Con base a lo anterior se ha propuesto que la falta de sensibilización de la madre a los antígenos HLA DR fetales, conlleva a una producción de anticuerpos antipaternos y a la falta de señales intracelulares, lo que se observa en la preeclampsia (Liston WA y col, 1991). Los antígenos HLA DR maternos atraviesan la barrera placentaria y el feto promueve la síntesis de anticuerpos en contra de estos antígenos. Los anticuerpos fetales anti-HLA DR que corresponden a las IgG, migran del feto a la madre y la madre desarrolla localmente anticuerpos en contra de antígenos paternos. Los anticuerpos fetales y maternos forman complejos inmunes que cuando son activados por el complemento, lesionan el endotelio de los vasos placentarios (Hoff C y col, 1992).

11.3.4 NEUTRÓFILOS POLIMORFONUCLEARES.

Los neutrófilos activados se encuentran involucrados en la lesión vascular que se observa en la preeclampsia, ya que liberan sustancias tóxicas como la elastasa y otras proteasas que dañan el endotelio de los vasos sanguíneos (Butterworth BH y col, 1991). Mediante cultivos de células endoteliales de

pacientes preeclámpticas se logró determinar la conversión del leucotrieno A4 en leucotrieno C4. Ambas moléculas son liberadas por los neutrófilos con actividad sobre los receptores del músculo liso y promueven la liberación del factor activador de las plaquetas (PAF) (Butterworth BH y col, 1991).

La liberación de radicales libres de oxígeno por estas células induce la oxidación de los lípidos acoplados a la membrana lo que daña a la célula endotelial, aumentando así su permeabilidad (Harlan JD, 1987). En pacientes con preeclampsia se ha demostrado que el estrés oxidativo aumenta la producción de radicales superóxido, lo que disminuye la relajación vascular por el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) u óxido nítrico (NO) (Dekker GA y Kraayenbrink AA, 1991). Además, los radicales libres de oxígeno potencian la expresión de los receptores celulares para la endotelina, potente sustancia vasoactiva que se secreta *in situ* por el endotelio (Katusic ZS y Vanhoutte PM, 1991).

Por otra parte, se ha sugerido que la activación de los neutrófilos por los factores quimiotácticos del complemento C3a y C5a, libera elastasa en las pacientes con síndrome de HELLP y preeclampsia (Tadesco F y col, 1990). Estos factores del complemento promueven la formación de agentes vasoactivos y aumentan la actividad quimiotáctica sobre los leucocitos (Tsukimori K y col, 1993).

11.3.5 CITOCINAS E INTEGRINAS.

En respuesta a una serie de estímulos (antígenos seminales, estrógenos y progesterona) las células uterinas producen localmente una cantidad apreciable de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento y transformación beta (TGF- β), el factor estimulante de colonias de los granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la interleucina-6 (IL-6) y el factor inhibidor de la leucemia (LIF) (Goiran PD y col, 1999). La formación

de esta compleja red de citocinas se requiere para que se lleve a cabo una implantación exitosa del trofoblasto (Vinatier D y col, 1992). Algunas citocinas como el GM-CSF tienen efecto trófico sobre el trofoblasto. Sin embargo, la presencia de otras citocinas como el TNF- α tiene efectos adversos en su crecimiento, en particular en los mecanismos angiogénicos (Vinatier D y col, 1992).

Entre las moléculas que activan al endotelio vascular y que se encuentran incrementadas en la preeclampsia están estas proteínas inmunoactivas denominadas citocinas. Entre éstas, el TNF- α reúne muchas de las características necesarias para ser considerado un mediador de la disfunción endotelial que se observa en esta patología. Se ha demostrado que esta citocina es un producto de secreción importante de las células del citotrofoblasto y de las vellosidades, cuando están expuestas *in vitro* a un microambiente hipóxico (Benyo DF y col, 1997). También se han encontrado concentraciones elevadas de TNF- α en la sangre y el líquido amniótico de mujeres con preeclampsia (Meekins JW y col, 1994). Entre las actividades biológicas del TNF- α que son importantes para la fisiopatología de la preeclampsia se encuentran la activación de las células endoteliales, la estimulación de la producción del factor de crecimiento derivado de plaquetas y su actividad mitogénica (Taylor RN y col, 1990).

Otras citocinas que se han encontrado en concentraciones elevadas en el suero y el líquido amniótico de pacientes preeclámpicas incluyen a la IL-6, el TGF- β 1, la IL-1, el antagonista del receptor de IL-1 y la IL-10 (Gratacos E y col, 1998; Greer IA y col, 1994; Sissel-Linda O y col, 1995; Thiere JP y Boyer B, 1992; Tranchot-Diallo J y col, 1997).

La interleucina-2 (IL-2) una citocina producida por los linfocitos T activados, tiene efectos autocrinos y paracrinos importantes. Su capacidad de estimular

la mitogénesis y la actividad de las células T, B y asesinas naturales han permitido proponer que un exceso de la IL-2 puede ser también parte de la patogénesis de la preeclampsia. El suero materno normal inhibe la producción de IL-2 durante el embarazo, lo que no parece suceder en los casos de preeclampsia (Hara N y col, 1995). Por otra parte, la IL-1 y el TNF- α reducen la expresión de la trombomodulina en la membrana de la célula endotelial, por lo que el aumento excesivo en la producción de estas citocinas conduce a la activación de la cascada de coagulación y disminuye la acción anticoagulante de la trombomodulina y la proteína C (Thiery JP y Boyer B, 1992).

En el año de 1953 se observó por primera vez la similitud entre la reacción de Sanarelli-Swartman y la preeclampsia (Mckay DG y col, 1953). Esta reacción se caracteriza por la presencia de necrosis en varios órganos, lo que conduce al desarrollo de coagulación intravascular diseminada y al aumento de la producción del TNF, el cual como ya se mencionó, en cantidades excesivas es citotóxico para la célula endotelial (Peristeris P y col, 1992). Los primeros efectos adversos del TNF se detectaron en la mitocondria (Matthews N y Neale NL, 1987) donde se ha observado hinchamiento y disfunción de la misma. Estudios realizados con microscopía electrónica en pacientes preeclámplicas han demostrado la existencia de alteraciones en la estructura de la mitocondria de las células hepáticas, cuando existe un exceso de TNF (Altchek A, 1968). En los casos más severos se ha comunicado la presencia de cúmulos de lípidos a nivel intracelular (Feingold KR y col, 1989).

Por otra parte, la invasión del trofoblasto puede estar regulada también por la presencia de proteínas adhesivas de membrana, a las que se les ha denominado integrinas (Tabibzadeh S, 1992). Estas proteínas se expresan tanto en las células trofoblásticas como en las células del endometrio y durante el ciclo menstrual la expresión de estas integrinas se modifica

(Tabibzadeh S, 1992). La expresión local de las integrinas encargadas de regular la invasividad se encuentra disminuida en la preeclampsia (Damski C y col, 1993; Zhou Y y col, 1993).

11.4 TEORÍA DE LA PARTICIPACIÓN DE LA CÉLULA ENDOTELIAL.

En 1966 Novel Laurent, "Lord Adrian Florey", consideró a la célula endotelial como una barrera que envuelve y protege la pared vascular (Lana K y col, 1987). Lord Florey introdujo nuevos conceptos en el conocimiento de la fisiología del endotelio vascular.

La pared de los vasos está provista de células endoteliales, células de músculo liso y un complejo mecanismo de regulación paracrino/autocrino. La célula endotelial se localiza en sitios estratégicos para controlar las señales humorales y hemodinámicas. En un adulto normal, el endotelio representa un peso aproximado de 1000 gr y ocupa una superficie de más de 1000 m² (Dekker GA y col, 1996). La superficie endotelial está expuesta constantemente a factores humorales, reguladores de la inflamación y fuerzas físicas. La homeostasis es regulada por sustancias endógenas vasoactivas (vasoconstrictoras o vasodilatadoras), procoagulantes y anticoagulantes, proinflamatorias y antiinflamatorias, así como promotores o inhibidores del crecimiento (Dekker GA y col, 1996).

Para mantener el flujo sanguíneo intravascular en equilibrio, la célula endotelial sintetiza sustancias activas como la fibronectina, el heparán-sulfato, la interleucina 1 (IL-1), el activador tisular del plasminógeno (tPA), factores promotores del crecimiento, la prostaciclina (PGI₂), el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) ahora identificado con el óxido nítrico (NO), el factor activador de las plaquetas y la endotelina entre otras (Dekker GA y col, 1996). La producción de estas sustancias es regulada por cambios en la

concentración de segundos mensajeros intracelulares, entre los que figuran el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) y el calcio, así como por la interacción de la célula endotelial con los leucocitos, plaquetas y otros constituyentes del plasma. Además, la célula endotelial regula la actividad de agentes vasoactivos sobre las células del músculo liso vascular (VSM) (Vane J y Botting R, 1993). La PGI₂ y el EDRF comparten acciones similares, al ser potentes vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria (Moncada S y Vane JR, 1979).

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), un factor angiogénico, se encuentra en todos los tejidos y está implicado en la formación de vasos sanguíneos en condiciones fisiológicas y patológicas (Ferrara N, 1993). Además de sus propiedades mitogénicas induce la expresión de proteinasas (Mignatti P y col, 1989), activa a los monocitos y promueve la quimiotaxis en la célula endotelial (Clauss M y col, 1990). Este compuesto es una glicoproteína homodimérica unida a la heparina con cinco isoformas. Cuatro de estas isoformas (VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉) se encuentran en el útero de mujeres embarazadas y no embarazadas (Charnock J y col, 1993), y la quinta isoforma (VEGF₂₀₆) está presente únicamente en el hígado fetal (Houck K y col, 1992).

La isquemia cerebral, el edema, las convulsiones, el derrame pleural, la ascitis y el daño hepático que pueden observarse en la preeclampsia, son eventos que indican la participación distal de la célula endotelial periférica. La célula endotelial en estas condiciones no sólo pierde sus funciones normales, sino que también adquiere propiedades nuevas, como la producción de agentes vasoconstrictores y procoagulantes que incrementan la resistencia vascular y exacerbaban la isquemia (Kahaleh M, 1990). La proteinuria y el edema son el reflejo del incremento en la permeabilidad de la membrana glomerular y de los vasos periféricos.

La disfunción de la célula endotelial en la preeclampsia puede ser el resultado de varios factores: la participación de las fuerzas físicas, la hipoxia, los anticuerpos circulantes, las citocinas y los lípidos peroxidados (Resnick N y Gimbrone M, 1995). El efecto de estos compuestos es particularmente importante en el lecho placentario de la mujer preecláptica. El incremento de las fuerzas físicas a nivel endovascular generalmente es resultado del vasoespasmo y la falla de la remodelación de las arterias espirales maternas, lo que daña la morfología y la función de la célula endotelial (Resnick N y Gimbrone M, 1995). La hipoxia inducida por la disminución del flujo placentario estimula la síntesis de endotelina y la secreción de otras sustancias como vasoconstrictores y factores de crecimiento hacia el lecho vascular (Kourembanas S y col, 1993). Se ha propuesto que los anticuerpos antifosfolípidos, los anticuerpos anti-célula-endotelial, las citocinas (TNF- α , y la interleucina-6), los radicales libres de oxígeno y los lípidos peroxidados pueden ser los responsables del daño de la célula endotelial en la preeclampsia (Greer I y col, 1994).

Por otra parte, los lípidos peroxidados actúan sobre las fibras musculares y disminuyen la producción de prostaglandinas (Wang Y y col, 1991). El aumento en la peroxidación de los lípidos puede ser la causa de un desequilibrio de los mecanismos del sistema antioxidante. Este sistema se encuentra activado en los espacios intracelular y extracelular durante el embarazo normal (Gratacos E y col, 1999). La disminución de grupos tiol intracelulares y extracelulares que se observa normalmente en el embarazo, es más marcada en la preeclampsia, lo que refleja un aumento en el consumo de la capacidad amortiguadora de los antioxidantes, en respuesta a la agresión oxidativa (Wisdom SJ y col, 1991). La actividad de algunas enzimas intracelulares como la superóxido dismutasa, participa directamente en el proceso antioxidante; en la preeclampsia esta enzima se encuentra disminuida considerablemente (Davidge S y col, 1992). En una población

China, se encontró que la dieta que se consumía habitualmente carecía de un metal esencial para la activación de la superóxido dismutasa, el selenio (antioxidante), lo que se relacionó con la gran incidencia de preeclampsia existente en esta población (Lu B y col, 1990).

Los óxidos derivados de las LDL (OX-LDL) (lipoproteínas de baja densidad) tienen un papel importante en la génesis de las lesiones ateromatosas presentes en la preeclampsia (Witztum JL, 1993). Estas lesiones se localizan en los vasos de la decidua y originan una necrosis fibrinoide, así como un aumento de los macrófagos ricos en grasas. El proceso oxidativo producido por las LDL, se relaciona con la participación de anticuerpos anti-ox-LDL. Los anticuerpos anti-LDL se encuentran en concentraciones elevadas en los casos de hipertensión inducida por el embarazo, y se han relacionado con su severidad (Branch WD y col, 1994).

La lesión del endotelio vascular se manifiesta bioquímicamente por la síntesis y secreción por estas células de una gran variedad de productos, que incluyen a los prostanooides prostaciclina y tromboxano, el factor de Von Willebrand, la fibronectina, las selectinas y otras moléculas que influyen en el tono vascular (Kahaleh M, 1990). En circunstancias normales estas sustancias son liberadas en respuesta al daño de la célula endotelial para facilitar la reparación celular. Sin embargo, cuando se activan por procesos patológicos se puede crear un círculo vicioso, donde predomina el vasoespasmo, la microtrombosis, la lesión de la integridad vascular, además de serios problemas fisiológicos hasta que el factor incitante es eliminado (Kahaleh M, 1990).

Existe el precedente de la presencia de factores circulantes que alteran la función de la célula endotelial *in vitro* en otros estados patológicos. La participación de mitógenos derivados del endotelio como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la endotelina-1 (ET-1), se ha

reportado en enfermedades similares a la preeclampsia, como es el caso del síndrome hemolítico urémico (Siegler R y col, 1991). La preeclampsia se ha relacionado por lo menos con dos estados patológicos, en lo que se refiere a la activación aguda del endotelio y el incremento de la producción de prostaciclina *in vivo*. Uno de ellos es el síndrome de Shconlein-Henoch, una vasculitis de origen inmune en pediatría, donde se ha observado una elevación en la concentración plasmática del metabolito de la prostaglandina F₂ (PGF₂) (Tonshoff B y col, 1992).

12. MARCADORES ESTUDIADOS.

12.1 MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA HEMOSTASIA.

La hemostasia es un sistema en el que participan elementos celulares, fosfolípidos, enzimas y cofactores, formando complejos con la finalidad de producir trombina como catalizadora de diversas reacciones enzimáticas, con la subsecuente formación de coágulos de fibrina. Por otra parte el proceso de regulación de la hemostasia se lleva a cabo con la participación de inhibidores fisiológicos (proteínas inhibitorias) o anticoagulantes naturales, con la finalidad de crear un estado de equilibrio y mantener la sangre fluida dentro de los vasos. Se han descrito tres sistemas principales de anticoagulantes fisiológicos: el sistema de la antitrombina III (AT-III), el sistema de la proteína C y proteína S y el sistema de inhibición a cargo del inhibidor de la vía extrínseca o del factor tisular (IFT) (EPI extrinsic pathway inhibitor). Sin embargo, además de estos sistemas de regulación de la coagulación existen otros inhibidores fisiológicos que también realizan funciones importantes de regulación, como son los reguladores de la hemostasia primaria, los inhibidores de la fase de contacto de la coagulación, las proteasas nexinas, el PI XI (platelet inhibitor of factor XIa) etc., (Martínez-Murillo C y Quintana-González S, 1995).

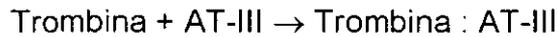
reportado en enfermedades similares a la preeclampsia, como es el caso del síndrome hemolítico urémico (Siegler R y col, 1991). La preeclampsia se ha relacionado por lo menos con dos estados patológicos, en lo que se refiere a la activación aguda del endotelio y el incremento de la producción de prostaciclina *in vivo*. Uno de ellos es el síndrome de Shconlein-Henoch, una vasculitis de origen inmune en pediatría, donde se ha observado una elevación en la concentración plasmática del metabolito de la prostaglandina F₂ (PGF₂) (Tonshoff B y col, 1992).

12. MARCADORES ESTUDIADOS.

12.1 MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA HEMOSTASIA.

La hemostasia es un sistema en el que participan elementos celulares, fosfolípidos, enzimas y cofactores, formando complejos con la finalidad de producir trombina como catalizadora de diversas reacciones enzimáticas, con la subsecuente formación de coágulos de fibrina. Por otra parte el proceso de regulación de la hemostasia se lleva a cabo con la participación de inhibidores fisiológicos (proteínas inhibitorias) o anticoagulantes naturales, con la finalidad de crear un estado de equilibrio y mantener la sangre fluida dentro de los vasos. Se han descrito tres sistemas principales de anticoagulantes fisiológicos: el sistema de la antitrombina III (AT-III), el sistema de la proteína C y proteína S y el sistema de inhibición a cargo del inhibidor de la vía extrínseca o del factor tisular (IFT) (EPI extrinsic pathway inhibitor). Sin embargo, además de estos sistemas de regulación de la coagulación existen otros inhibidores fisiológicos que también realizan funciones importantes de regulación, como son los reguladores de la hemostasia primaria, los inhibidores de la fase de contacto de la coagulación, las proteasas nexinas, el PI XI (platelet inhibitor of factor XIa) etc., (Martínez-Murillo C y Quintana-González S, 1995).

Los inhibidores fisiológicos de la coagulación actúan formando complejos con los factores promotores; por ejemplo la AT-III es un inhibidor que neutraliza proteínas de la coagulación como trombina, FXa, FXIa, y FXIIa y actúa formando complejos de inhibición 1:1 con otros factores:



Estos inhibidores de la coagulación también se pueden dividir de acuerdo a la presencia de ciertos dominios sobre sus moléculas, como los inhibidores tipo Kunitz y los inhibidores tipo serpina (por el término en Inglés de serine protease inhibitors) que neutralizan la actividad de los factores de coagulación que son serin-proteinasas. El IFT es un ejemplo característico de los inhibidores tipo Kunitz al formar uniones reversibles con su proteína inhibitoria y la AT-III es el prototipo de los inhibidores tipo serpina.

El endotelio vascular tiene un papel fundamental dentro de los mecanismos de la hemostasia primaria ya que su ubicación estratégica le permite participar dinámicamente en las funciones de la hemostasia, manteniendo un equilibrio constante entre las actividades antiagregantes, proagregantes, anticoagulantes, procoagulantes, antifibrinolíticas y fibrinolíticas. Esto lo logra mediante la síntesis y liberación de proteínas con funciones específicas dentro de la hemostasia (Martínez-Murillo C y Quintana González S, 1996).

Existe evidencia de la presencia de tres sistemas metabólicos (tromboreguladores) que regulan la reactividad plaquetaria con las células endoteliales: eicosanoides, EDRF (factor relajante derivado del endotelio/óxido nítrico) y ectonucleotidasas. Las plaquetas favorecen la síntesis de la prostaglandina I (PGI_2) por el endotelio, al liberar ácido araquidónico o endoperóxidos (ambos precursores de la PGI_2) (Martínez-Murillo C y Quintana González S, 1996).

12.1.1 REGULACIÓN DE LA FASE DE CONTACTO.

12.1.1.2 ANTITROMBINA III.

La fase de contacto de la hemostasia está regulada por cuatro proteínas inhibitorias: antitrombina III, α -2 macroglobulina, α -1 antitripsina y el inhibidor C1 del sistema del complemento.

La antitrombina III es una glicoproteína compuesta de una sola cadena polipeptídica que consta de 432 aminoácidos y tiene un PM de 58 kDa; cuenta con tres enlaces disulfuro y cuatro residuos de carbohidratos. Esta glicoproteína es sintetizada por el hígado y su vida media es de tres días. Esta proteína es un potente inhibidor de la trombina y de otras serin-proteinasas (XIIa, XIa, IXa, Xa, plasmina y calicreína). Su acción sobre la trombina depende la unión de su sitio activo (arginina-393) en el sitio de serina de la trombina, formando el complejo trombina-antitrombina III (TAT) que es irreversible. La depuración del complejo antitrombina III-serpina ocurre muy rápido, con una vida media de algunos minutos. Este complejo es depurado por el hígado a través de uno de los dos receptores para la serpina: SR1 y SR2. El SR1 se une a los complejos que forman la antitrombina III, el inhibidor de proteinasa α 1, la α 1 antiquimotripsina y el cofactor II de la heparina y el SR2 se une a la α 2 antiplasmina (Martínez-Murillo C y Quintana González S, 1996).

Hay dos métodos para evaluar la antitrombina III en el plasma sanguíneo:

1) establecer su actividad y 2) medir su antigenicidad (Sen C y col, 1994). En la literatura se ha demostrado que no parece haber diferencias significativas en la antigenicidad de la antitrombina III entre el embarazo normal, la hipertensión inducida por el embarazo y la preeclampsia leve (Gowl L y col, 1983; Graninger W y col, 1985; Sen C y col, 1994 C). Sin embargo, los estudios que han medido la actividad de la antitrombina III en plasma han

demostrado que esta glicoproteína se mantiene en el intervalo fisiológico durante el embarazo normal, pero se presenta una actividad significativamente menor en las mujeres con preeclampsia, lo que aumenta el riesgo de trombosis en estas pacientes (Leiberman JR y col, 1988; Salleh AA y col, 1988; Weiner CP, 1985).

12.2. EICOSANOIDES.

Las prostaglandinas (PG), los tromboxanos (TX) y los leucotrienos (LT), derivados por vía enzimática de los ácidos grasos esenciales (AGE), constituyen una clase única de ácidos grasos poliinsaturados e hidroxilados de 20 carbonos; denominados eicosanoides. Estos compuestos provocan numerosas acciones biológicas en diversos tejidos a concentraciones sumamente bajas, se caracterizan por ser producidos en forma ubicua en el organismo y existe especificidad tisular para la producción selectiva de algunos de ellos (Yen SS y Jaffe RB, 1993).

12.2.1. BIOSÍNTESIS DE LOS EICOSANOIDES.

Los eicosanoides son derivados de los ácidos grasos esenciales (AGE); estos nutrientes necesarios se conocen desde hace mucho tiempo. Su deficiencia de AGE provoca alteraciones en la fertilidad, lesiones cutáneas, defectos en el crecimiento y muerte. El ácido araquidónico es el más abundante de los precursores de los eicosanoides (Yen SS y Jaffe RB, 1993) (Figs. 13,14, 15). El organismo obtiene este AGE tanto por síntesis enzimática como a través de la dieta. En el medio intracelular pueden encontrarse cantidades pequeñas de ácido araquidónico no esterificado o libre. La forma esterificada del ácido araquidónico utilizada predominantemente en la mayoría de las células como un pro-sustrato para la síntesis de los eicosanoides son los fosfolípidos, aunque también se utilizan los triglicéridos y el colesterol.

La liberación del ácido araquidónico no esterificado intracelular es seguida rápidamente por la oxidación enzimática a través de por lo menos dos vías (Fig. 14). Una vía es catalizada por un proceso enzimático denominado de la PG sintetasa, o ciclooxigenasa, que lleva a la producción de las PG y los TX. El ácido graso diperoxi inicial formado en esta reacción es la PGG₂. La fracción peroxi en la posición del carbono 15 es reducida con rapidez para formar la PGH₂, como resultado de la actividad inherente de peroxidasa de la ciclooxigenasa (Yen SS y Jaffe RB, 1993). Estos intermediarios de las PG y los TX tienen una vida media corta y son inestables.

La otra vía de oxidación del ácido araquidónico es catalizada por la lipooxigenasa, un complejo enzimático diferente por el cual se forman productos hidroxilados pero no cíclicos. El producto principal 5-hidroxilado, es el ácido 5-hidroperoxieicosatetraenóico (5-HPETE) y da origen a los leucotrienos (LT) más potentes (Yen SS y Jaffe RB, 1993). También existen otras lipooxigenasas que catalizan la formación de ácidos grasos 12- y 15-hidroxilados.

La oxidación del ácido araquidónico catalizada por la ciclooxigenasa da como resultado la producción de las PG y los TX (Figs. 14, 15). Así las plaquetas sintetizan principalmente al TXA₂, que es una sustancia agregante de las plaquetas y vasoconstrictor potente. El TXA₂ tiene una vida media muy corta (segundos) y es degradado rápidamente en medio acuoso a TXB₂. La prostaciclina (PGI₂) es producida en cantidades considerables por la pared arterial (Moncada S y col, 1989), además de otros tejidos como el cuerpo lúteo, los folículos, el útero y el conducto arterioso. La PGI₂ es un fuerte inhibidor de la agregación plaquetaria y un vasodilatador, por lo que su acción es antagónica a la del TXA₂. Se ha demostrado que en el embarazo normal la prostaciclina induce un incremento en el flujo sanguíneo útero-placentario (Goeschen K y col, 1994). Asimismo, el tromboxano estimula

la contractilidad uterina y disminuye el flujo útero-placentario (Goeschen K y col, 1994; Wang Y y col, 1991).

Otras prostaglandinas que se originan por la vía de la ciclooxigenasa o de la lipooxigenasa son la prostaglandina E₂ (PGE₂), la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), la prostaglandina D₂ (PGD₂) que es formada a partir de la PGH₂ por la 11-cetoisomerasa, la prostaglandina E₁ (PGE₁), la prostaglandina G_{1α} (PG_{1α}), la prostaglandina D₁ (PGD₁) y el tromboxano B₁ (TXB₁) (Fig. 15).

La prostaciclina tampoco es estable en solución a pH fisiológico, por lo que cuando se utiliza como marcador bioquímico en la sangre periférica, la orina o líquido amniótico en mujeres embarazadas con o sin preeclampsia, se recurre a la medición de la 6-ceto prostaglandina F_{1α}, metabolito que es el resultado de la hidrólisis no enzimática de esta molécula (Goeschen K y col, 1994). Como se mencionó anteriormente el tromboxano tiene también una vida media muy corta, por lo que se utiliza su metabolito estable, el tromboxano B₂, como marcador biológico. Las concentraciones de ambos metabolitos han sido medidas en el plasma sanguíneo durante el embarazo normal, el parto y el puerperio, así como en embarazos asociados con alteraciones de la presión arterial (Goeschen K y col, 1994; Walsh S y col, 1985; Wang Y y col, 1991).

Está demostrado que durante el embarazo normal se producen cantidades similares de tromboxano y prostaciclina, o predomina esta última, mientras que en los casos de hipertensión asociada al embarazo y de preeclampsia, aumenta la concentración de tromboxano y el cociente prostaciclina/tromboxano disminuye o inclusive favorece al tromboxano (Goeschen K y col, 1994; Walsh S y col, 1985; Wang Y y col, 1991). Estos hechos explican, en parte, tanto la vasoconstricción como la activación de la cascada de coagulación que se observa en casos de preeclampsia, lo cual

trae como resultado la destrucción de las plaquetas y la formación de depósitos de fibrina en la microcirculación.

12.3 FIBRONECTINA.

Las fibronectinas son un grupo de glicoproteínas ubicuas en el organismo, de alto peso molecular (440-500 kDa), que tienen dos localizaciones principales: las tisulares o celulares, ubicadas en la matriz extracelular endotelial, las cuales juegan un papel crucial en la adhesividad tisular, la morfología y en la interacción célula-célula y las plasmáticas, parecidas a las opsoninas, que constituyen la mayor proporción de la fibronectina soluble en la circulación (Mosesson MW y Amrani DL, 1980). Este último tipo constituye una de las proteínas más abundantes en el plasma, participando en la estabilización de los coágulos y en la respuesta fagocitaria anti-bacteriana temprana.

Los diferentes tipos de fibronectina tienen su origen en un solo gen, y sus diferencias en la estructura primaria son el resultado del empalme alternativo del transcrito del ARN mensajero primario en por lo menos tres regiones (Kornblihtt AR y Gutman A, 1988). Una de estas regiones, que corresponde a un solo exón y se le conoce como ED1+, no es codificada normalmente por el ARN mensajero de la fibronectina en los hepatocitos. Debido a que éste es el origen de prácticamente toda la fibronectina en el plasma sanguíneo, la proteína circulante está constituida predominantemente por dímeros que carecen de ED1+ (Mosesson MW y Amrani DL, 1980). El análisis inmunohistoquímico ha indicado que la fibronectina ED1+, se localiza casi exclusivamente en el endotelio de los vasos sanguíneos sanos, por lo que su presencia en el plasma puede ser un marcador preciso del daño vascular (Peters JH y col, 1989; Vartio T y col, 1987).

Se ha estudiado la concentración en plasma sanguíneo tanto de fibronectina plasmática como de fibronectina celular ED1+ durante el embarazo, la hipertensión gestacional y la preeclampsia (Graninger W y col, 1985). A pesar de que no existe consenso acerca de los cambios en la concentración de ambas fibronectinas durante el embarazo normal, se ha demostrado consistentemente que en los casos de preeclampsia esta concentración es significativamente mayor (Graninger W y col, 1985). Aún más, varios autores han reportado que la concentración circulante de esta proteína (tanto la plasmática como el epítotope ED1+), está aumentada en las mujeres con preeclampsia antes de que el síndrome se manifieste clínicamente (Lazarchick J y col, 1986; Lockwood CJ y col, 1990; Sen C y col, 1994; Taylor RN y col, 1991). Debido a estas características, la fibronectina ha sido propuesta como un marcador bioquímico de la presencia de daño endotelial durante la preeclampsia.

13. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La preeclampsia-eclampsia es la primera causa de muerte como complicación del embarazo, tanto de la madre como del producto, además de ser causa importante de los nacimientos pretérmino y del retardo en el crecimiento fetal. En las unidades hospitalarias del Instituto Mexicano del Seguro Social la morbilidad por preeclampsia-eclampsia ha tenido un incremento durante los últimos 8 años, que va de 20 hasta 34 casos por 1,000 nacidos vivos. Paralelamente, la mortalidad materna por esta complicación obstétrica se ha mantenido estable entre 14 y 17 por cada 100,000 nacidos vivos (IMSS, 1995).

La mortalidad materna es debida en un 60% a la hemorragia cerebral causada por la eclampsia. Otras causas que pueden llevar a la muerte a estas mujeres son la insuficiencia renal, la ruptura hepática, la coagulación intravascular diseminada, el edema agudo de pulmón y el síndrome de HELLP, el cual tiene una incidencia del 2 al 12 % (Velasco-Murillo V y col, 1997).

Todas estas patologías forman parte de la fase descompensada de la preeclampsia y son el resultado directo de un importante daño endotelial, de la activación plaquetaria y del consumo de diversos componentes de la coagulación. En estas formas graves no se han evaluado comparativamente las concentraciones sanguíneas de moléculas asociadas con eventos como el daño endotelial, la coagulación y la vasoconstricción y por lo tanto no se ha analizado su asociación con la gravedad de la preeclampsia.

En este proyecto se propuso observar 1) ¿cuál es el grado de asociación entre las concentraciones plasmáticas de distintos marcadores bioquímicos (fibronectina intracelular ED1+, antitrombina III, prostaciclina y tromboxano) y

la gravedad de la preeclampsia? y 2) desde una perspectiva del pronóstico de las pacientes, ¿cual es el peso relativo y el grado de independencia de las concentraciones de fibronectina ED1+, la antitrombina III, la prostaciclina y el tromboxano como factores asociados a la gravedad de la preeclampsia?.

14. HIPÓTESIS

La actividad de antitrombina III, y/o la concentración de fibronectina ED 1+, y/o de tromboxano, y/o de prostaciclina, y/o la relación prostaciclina/tromboxano en el plasma sanguíneo, y/o la edad gestacional, están asociadas con la gravedad de la preeclampsia.

15. OBJETIVOS.

15.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar el grado de asociación, el peso relativo y el grado de independencia entre la actividad de la antitrombina III, las concentraciones de fibronectina ED1+, de prostaciclina, de tromboxano, la relación prostaciclina/tromboxano y la edad gestacional como factores asociados a la gravedad de la preeclampsia.

15.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

1) Determinar el grado de asociación entre la concentración de fibronectina ED1+ y la gravedad de la preeclampsia.

la gravedad de la preeclampsia? y 2) desde una perspectiva del pronóstico de las pacientes, ¿cual es el peso relativo y el grado de independencia de las concentraciones de fibronectina ED1+, la antitrombina III, la prostaciclina y el tromboxano como factores asociados a la gravedad de la preeclampsia?.

14. HIPÓTESIS

La actividad de antitrombina III, y/o la concentración de fibronectina ED 1+, y/o de tromboxano, y/o de prostaciclina, y/o la relación prostaciclina/tromboxano en el plasma sanguíneo, y/o la edad gestacional, están asociadas con la gravedad de la preeclampsia.

15. OBJETIVOS.

15.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar el grado de asociación, el peso relativo y el grado de independencia entre la actividad de la antitrombina III, las concentraciones de fibronectina ED1+, de prostaciclina, de tromboxano, la relación prostaciclina/tromboxano y la edad gestacional como factores asociados a la gravedad de la preeclampsia.

15.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

1) Determinar el grado de asociación entre la concentración de fibronectina ED1+ y la gravedad de la preeclampsia.

la gravedad de la preeclampsia? y 2) desde una perspectiva del pronóstico de las pacientes, ¿cual es el peso relativo y el grado de independencia de las concentraciones de fibronectina ED1+, la antitrombina III, la prostaciclina y el tromboxano como factores asociados a la gravedad de la preeclampsia?.

14. HIPÓTESIS

La actividad de antitrombina III, y/o la concentración de fibronectina ED 1+, y/o de tromboxano, y/o de prostaciclina, y/o la relación prostaciclina/tromboxano en el plasma sanguíneo, y/o la edad gestacional, están asociadas con la gravedad de la preeclampsia.

15. OBJETIVOS.

15.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar el grado de asociación, el peso relativo y el grado de independencia entre la actividad de la antitrombina III, las concentraciones de fibronectina ED1+, de prostaciclina, de tromboxano, la relación prostaciclina/tromboxano y la edad gestacional como factores asociados a la gravedad de la preeclampsia.

15.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

1) Determinar el grado de asociación entre la concentración de fibronectina ED1+ y la gravedad de la preeclampsia.

- 2) Determinar el grado de asociación entre la actividad de antitrombina III y la gravedad de la preeclampsia.
- 3) Determinar el grado de asociación entre la concentración de prostaciclina y la gravedad de la preeclampsia.
- 4) Determinar el grado de asociación entre la concentración de tromboxano y la gravedad de la preeclampsia.
- 5) Determinar el grado de asociación entre la relación prostaciclina/tromboxano y la gravedad de la preeclampsia.
- 6) Determinar el grado de asociación entre la edad gestacional y la gravedad de la preeclampsia.
- 7) Evaluar el peso relativo y el grado de independencia de la fibronectina ED1+ como factor asociado a la gravedad de la preeclampsia.
- 8) Evaluar el peso relativo y el grado de independencia de la antitrombina III como factor asociado a la gravedad de la preeclampsia.
- 9) Evaluar el peso relativo y el grado de independencia de la prostaciclina como factor asociado a la gravedad de la preeclampsia
- 10) Evaluar el peso relativo y el grado de independencia del tromboxano como factor asociado a la gravedad de la preeclampsia
- 11) Evaluar el peso relativo y el grado de independencia de la relación prostaciclina/tromboxano como factor asociado a la gravedad de la preeclampsia.
- 12) Evaluar el peso relativo y el grado de independencia de la edad gestacional como factor asociado a la gravedad de la preeclampsia.

16. MATERIAL Y MÉTODOS

16.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Comparativo, transversal, observacional.

16.1.1 UNIVERSO DE TRABAJO

GRUPO 1: pacientes embarazadas que ingresaron con diagnóstico de preeclampsia leve al Servicio de Complicaciones Hipertensivas de la Gestación (5º piso) del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS (P. Leve).

GRUPO 2: pacientes embarazadas que ingresaron con diagnóstico de preeclampsia severa al Servicio de Complicaciones Hipertensivas de la Gestación o a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (U.C.I.A.) del Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS (P. Severa).

GRUPO 3: pacientes embarazadas que ingresaron con diagnóstico de síndrome de HELLP a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (U.C.I.A) del Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS (HELLP).

GRUPO 4: pacientes embarazadas con diagnóstico de eclampsia que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (U.C.I.A) del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS (Eclampsia).

16.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

16.2.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Los cálculos se realizaron en base a estudios previos realizados en preeclampsia leve y severa, ya que no han sido reportados estos valores en casos de síndrome de HELLP y eclampsia; sin embargo, se asumió un comportamiento similar o con mayores diferencias en los casos de eclampsia y síndrome de HELLP. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante el programa Epi-Info 6.

Se estudiaron 106 pacientes con diagnóstico de preeclampsia leve, 70 con preeclampsia severa, 23 con el síndrome de HELLP y 19 con eclampsia.

16.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Están basados en los lineamientos señalados en la Norma Técnico Médica para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-Eclampsia (IMSS, 1995)

GRUPO 1: pacientes embarazadas con T.A. de 140/90 mm Hg o más, pero menos de 160/110 mm Hg; proteinuria de 300 mg por litro o más, pero menos de 2 g, o su equivalente en tira reactiva y edema leve (+) o ausente.

GRUPO 2: pacientes embarazadas con T.A. de 160/110 mmHg o más, con la paciente en reposo en cama, en dos ocasiones con un mínimo de diferencia de 6 horas entre uno y otro registro; proteinuria de 2 g o más en orina de 24 horas, o bien 3+ a 4+ en examen con tira reactiva en una muestra de orina tomada al azar; oliguria (diuresis de 24 horas menor de 400 ml); edema equivalente a ++ o más y/o trastornos cerebrales o visuales (como

alteraciones de la conciencia, cefalea, fosfenos, visión borrosa, amaurosis, diplopia) y/o edema pulmonar.

GRUPO 3: pacientes embarazadas, con uno o más de los datos de preeclampsia severa, acompañado de dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho del abdomen (dolor en barra), trombocitopenia (número de plaquetas $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$), enzimas hepáticas anormales (\geq a 2 desviaciones estándar por arriba de los valores normales) y hemólisis (LDH \geq 600 UI/L o identificación de anemia hemolítica en un frotis de sangre periférica o hemoglobinuria).

GRUPO 4: pacientes embarazadas con uno o más de los datos de hipertensión arterial, edema y/o proteinuria, independientemente de las cifras existentes, en las cuales se presentaron convulsiones y/o coma, en ausencia de otras causas de convulsiones.

16.2.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

GRUPO 1: pacientes con patología subyacente como diabetes, hipertensión crónica o nefropatía.

Pacientes embarazadas con T.A. superior a 160/110 mm Hg; proteinuria mayor a 2 g en orina de 24 horas, o su equivalente en tira reactiva; y/o edema mayor a +.

Pacientes en las que se presentó síndrome vasculoespasmódico (cefalea, amaurosis, fosfenos, acúfenos).

Pacientes que presentaron dolor epigástrico en el cuadrante superior derecho del abdomen (dolor en barra), o bien edema pulmonar, cianosis, función hepática alterada y/o trombocitopenia.

Pacientes en las que se presentaron convulsiones y/o coma.

Pacientes púerperas.

GRUPO 2: Pacientes con patología subyacente como diabetes, hipertensión crónica o nefropatía.

Pacientes embarazadas con T.A. menor a 160/110 mm Hg, proteinuria de menos de 2 g en 24 horas, o su equivalente en tira reactiva; y/o edema inferior a ++.

Pacientes en las que se presentaron convulsiones y/o coma.

Pacientes puérperas.

GRUPO 3: pacientes con patología subyacente como diabetes, hipertensión crónica o nefropatía, o que no presentaron hemólisis, alteraciones hepáticas o trombocitopenia.

Pacientes puérperas.

GRUPO 4: pacientes con patología subyacente como diabetes, hipertensión crónica o nefropatía.

Pacientes en las que no se presentaron convulsiones y/o coma.

Pacientes con antecedentes de crisis convulsivas.

Pacientes puérperas.

16.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

EN TODOS LOS GRUPOS: Cuando no se dispuso de la información apropiada y/o completa sobre el resultado final de la gestación.

Diagnóstico dudoso o no confirmado.

16.3 MÉTODOS

A todas las participantes se les elaboró una historia clínica, se les realizó un examen físico y se les aplicó un cuestionario para conocer su entorno inmediato y descartar posibles interacciones con patologías sobreagregadas, que pudieran interferir con los resultados del estudio. De todas ellas se obtuvo su consentimiento para participar en el estudio.

16.3.1 OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.

Las muestras de sangre periférica para la evaluación de los marcadores propuestos (8 ml), se obtuvieron en el momento de ingresar la paciente al servicio correspondiente. Si el ingreso fue en la noche, la muestra de sangre se almacenó a 4°C por un periodo no mayor a 18 horas. Las muestras se tomaron por personal designado en cada servicio, por venopunción antecubital, sin estasis venosa. La sangre se dividió en tres alícuotas de la siguiente manera:

- a) Fibronectina ED 1+.
- b) Antitrombina III.
- c) Prostaciclina y tromboxano B2.

Se utilizaron EDTA (4 mmol/L), citrato de sodio (38 mg/ml) y EDTA + indometacina (EDTA 2%, NaCl 0.8 % e indometacina 0.05%, pH 7.4) como anticoagulantes, respectivamente, en proporción 1:10 v/v con la sangre.

Las muestras de sangre se centrifugaron a 3,000 r.p.m. a 4°C por 15 minutos. Una vez separado el plasma se procedió a hacer alícuotas de 1 ml en tubos Eppendorf, las cuales se congelaron a -70°C hasta el momento de ser analizadas.

Los análisis de laboratorio (biometría hemática, cuenta de plaquetas, ácido úrico, proteínas en orina, pruebas de función hepática) se realizaron en el laboratorio clínico del hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala", utilizando los procedimientos y controles establecidos en el mismo (IMSS, 1976).

16.3.2 DETERMINACIÓN DE FIBRONECTINA ED 1+.

Para realizar este ensayo se utilizó análisis inmunoenzimático (ELISA) mediante un estuche comercial (Adeza Biomedical, Sunnyvale, CA, USA), con una sensibilidad de 50 µg/ml (Lockwood CJ y col, 1990). Este análisis utiliza un anticuerpo monoclonal específico para reconocer isoformas de fibronectina humana, obtenido a partir de vellosidades primarias, fibroblastos fetales, líquido amniótico y plasma fetal. El anticuerpo no reconoce a la fibronectina plasmática.

16.3.2.1 MATERIAL Y REACTIVOS.

1. Placa de 96 pozos con anticuerpo monoclonal de ratón anti-la isoforma de fibronectina celular (Fn ED1+).
2. Anticuerpo conjugado: anticuerpo policlonal de cabra anti-fibronectina humana, conjugado con fosfatasa alcalina, en amortiguador de fosfatos con azida de sodio como conservador.
3. Sustrato: monofosfato de fenoltaleína en amortiguador de fosfatos, con azida de sodio como conservador.
4. Calibradores: los calibradores contienen fibronectina celular humana en el amortiguador descrito en el inciso 5.
 - A- 1µg/ml de fibronectina;
 - B- 0.5 µg/ml de fibronectina;
 - C- 0.25 µg/ml de fibronectina;

D- 0.1 $\mu\text{g/ml}$ de fibronectina y

E- 0.05 $\mu\text{g/ml}$ de fibronectina.

5. Amortiguador: NaCl 0.9%, EDTA 0.01 M, globulina bovina 0.3%, azida de sodio 0.05%, en amortiguador de fosfatos 50 mM, pH 6.8. Esta solución se utilizó para diluir las muestras de plasma.
6. Solución de lavado: Amortiguador de fosfatos con dodecil sulfato de sodio (SDS) y azida de sodio como conservador.
7. Solución para parar la reacción: Amortiguador de fosfatos con un agente quelante.
8. Lector automatizado de placas (Espectrofotómetro Dynatech MR 4000).

16.3.2.2 PROCEDIMIENTO

- Los calibradores y las muestras se incubaron a 37°C por 30 minutos antes del ensayo, el resto de los reactivos se mantuvo a temperatura ambiente.
- Se adicionaron 100 μl de solución amortiguadora en la posición A1 (blanco) y 100 μl de cada uno de los calibradores (A,B,C,D,E) en las posiciones subsecuentes. Todo esto se hizo por duplicado.
- Con estos calibradores se obtuvo la curva estándar. Las muestras previamente diluidas con amortiguador (100 μl) se colocaron en los pozos D2 al H12 (por duplicado) y se incubó por 1 hora a temperatura ambiente.
- El contenido de los pozos se aspiró y la placa se lavó en tres ocasiones con solución de lavado.

- Se adicionaron 100 μ l de anticuerpo conjugado a cada uno de los pozos y se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente.
- El contenido de los pozos se aspiró y éstos se lavaron en tres ocasiones con solución de lavado.
- Se adicionaron 100 μ l de sustrato en cada uno de los pozos y se incubó 30 minutos a temperatura ambiente.
- Finalmente, se agregaron 50 μ l de solución para parar la reacción en cada pozo y se colocó la microplaca en el lector, el cual se calibró previamente a una absorbancia de 550 nm.
- El cálculo de las concentraciones de fibronectina en las muestras se realizó interpolando los resultados en la curva estándar (ver la gráfica 1).

16.3.3 DETERMINACIÓN DE ANTITROMBINA III.

La actividad plasmática de antitrombina III se evaluó mediante un análisis espectrofotométrico, utilizando un sustrato cromogénico (IL Test Antithrombin III, Chromogenic Substrate Assay, Instrumentation Laboratory CO, Lexington, MA, USA).

16.3.3.1 MATERIAL Y REACTIVOS.

1. Trombina: trombina humana semipurificada.
2. Sustrato cromogénico: 2AcOH-H-D-CHA-L-Ala-L-Arg-pNA.
3. Amortiguador: tris 0.066 mol/L, heparina 3 UI/mL, inhibidor y conservador.

16.3.3.2 PREPARACION DE LOS REACTIVOS (EN EL MOMENTO DE REALIZAR EL ENSAYO)

AMORTIGUADOR : Se diluyó 1:10 con agua destilada.

SUSTRATO CROMOGÉNICO: Se disolvió el contenido del vial en 2 ml de agua destilada.

TROMBINA: Se disolvió el contenido del vial en 2.5 ml de agua destilada.

El espectrofotómetro se calibró utilizando un plasma valorado, con el que se generó una curva estándar.

16.3.3.3 PROCEDIMIENTO

El procedimiento se llevó a cabo con un equipo automatizado (IL Coagulation System, Instrumentation Laboratory Co, Lexington MA, USA)

Las muestras de plasma se diluyeron 1:40 con amortiguador diluido. El ensayo se realizó en dos pasos:

- a). Las muestras se incubaron con un exceso conocido de trombina en presencia de heparina.

- b). La actividad residual de la trombina se detectó mediante un sustrato cromogénico sintético, a través de la liberación de paranitroanilina, lo cual se valoró espectrofotométricamente a 405 nm. La liberación de paranitroanilina es inversamente proporcional a la actividad de antitrombina III. Esta actividad se expresa en porcentaje, calculado a

partir de una curva estándar generada automáticamente por el equipo utilizando el plasma de calibración.

16.3.4 DETERMINACIÓN DE PROSTACICLINA Y TROMBOXANO

La determinación de estos compuestos se llevó a cabo a través de la medición de las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos estables, la 6-ceto-prostaglandina F1 α (para prostaciclina) y el tromboxano B2 (para tromboxano). Se utilizaron estuches comerciales de radioinmunoanálisis (RIA, NEN Life Science Products, Boston, MA, USA). La sensibilidad de estos análisis fue de 20 pg/mL y 5 pg/mL para la 6-ceto prostaglandina F1 α y el tromboxano B2 respectivamente.

16.3.4.1 MATERIAL Y REACTIVOS.

a) Para ambos compuestos

1. Columnas de intercambio iónico (Micro Column Type C2, Amrep, Amersham, UK).
2. Tubos de polipropileno (12x75 mm).
3. Tubos Falcon de plástico de 10 ml.
4. Agua destilada (Grado HPLC, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA).
5. Etanol 10% (Grado HPLC, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA).
6. Hexano (Grado HPLC, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA).
7. Metanol (Grado HPLC, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA).
8. Metilformato (Grado HPLC, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA).
9. Contador Gamma (Wallac, Wizard 1470)

b) Para Tromboxano B2 (TxB2)

1. Anticuerpo de conejo anti-TxB2.

2. Trazador (TxB2- I^{125}) (2 μ Ci en 0.75 mL de solvente orgánico)
3. Estándar (100 ng/mL de tromboxano B2 en acetonitrilo).
4. Amortiguador (NaCl 0.9%, EDTA 0.01M, γ -globulina bovina 3%, tritón-X-100 0.005% y azida de sodio 0.05%, en amortiguador de fosfato 50 mM, pH 6.8).
5. Reactivo precipitante (polietilen glicol 16% y 0.05% de azida de sodio en amortiguador de fosfatos 50 mM, pH 6.8).

c) Para 6-ceto-prostaglandina $F_{1\alpha}$ (6-ceto-PGF $_{1\alpha}$).

1. Anticuerpo de conejo anti-6-ceto-PGF $_{1\alpha}$.
2. Trazador (6-ceto-PGF $_{1\alpha}$ I^{125}) (2 μ Ci en 0.75 mL de solvente orgánico).
3. Estándar (100 ng/mL de 6-ceto-PGF $_{1\alpha}$ en acetonitrilo:agua (9:1))
4. Amortiguador (NaCl 0.9%, EDTA 0.01M, γ -globulina bovina 3%, triton-X-100 0.005% y azida de sodio 0.05% en amortiguador de fosfato 50 mM, pH 6.8).
5. Reactivo precipitante (polietilen glicol 16%, azida de sodio 0.05% en amortiguador de fosfato 50 mM, pH 6.8).

16.3.4.2 PROCEDIMIENTO

a) PREPARACION DE LAS MUESTRAS

Debido a que los ácidos grasos no esterificados pueden interferir con el análisis de ambos compuestos, previo al desarrollo del RIA el plasma sanguíneo se procesaron por cromatografía en columna de intercambio iónico.

- Las muestras de plasma (1ml) se acidificaron con 100 μ l de ácido clorhídrico 2N, a un pH de 3.0 que se verificó mediante papel pH.

- Las muestras se centrifugaron a 3000 r.p.m. a 4 °C por 15 minutos para eliminar las proteínas precipitadas; se separó el sobrenadante y se aplicó posteriormente a la columna.
- Para la activación de la columna Amprep C-2 se aplicaron secuencialmente los siguientes disolventes: 2 ml de metanol y 2 ml de agua, a una velocidad de flujo de 1 mL/min .
- Se colocó 1 ml de plasma acidificado y una vez que éste penetró a la columna se añadieron en forma secuencial 5mL de etanol al 10% y 5 mL de hexano, con la finalidad de eliminar los compuestos que pudieran interferir en el ensayo.
- La elusión de los prostanoïdes se llevó a cabo mediante 5 ml de metilformato.
- Las muestras recolectadas se sometieron a evaporación a sequedad con una corriente de N₂, se reconstituyeron en el amortiguador del RIA (el volumen varió entre 1 y 2 mL, dependiendo de la concentración esperada).

b) DESCRIPCIÓN DEL RADIOINMUNOANÁLISIS.

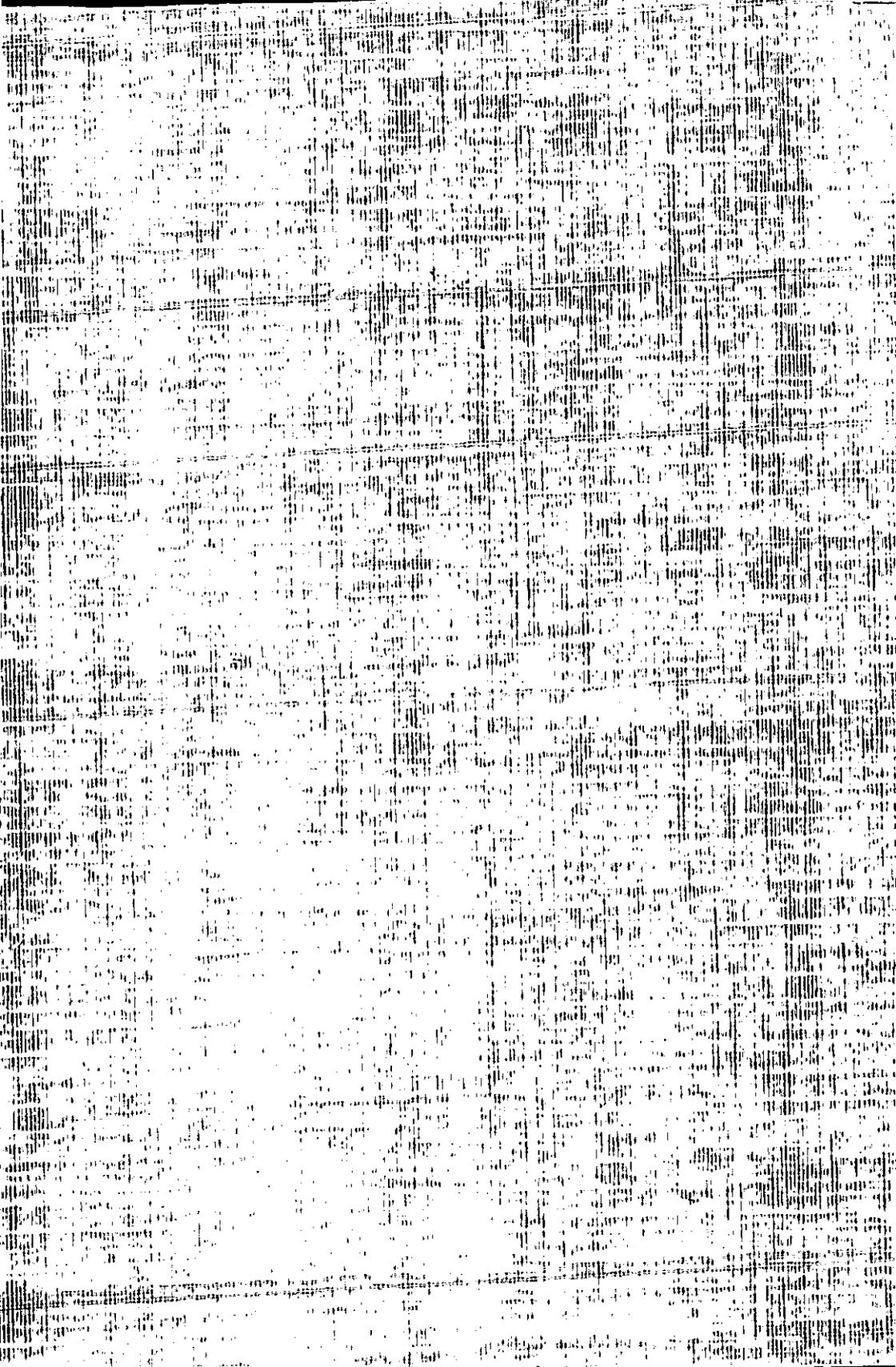
- Los estándares de trabajo del tromboxano B2 y la 6-ceto-prostaglandin-F_{1α} se prepararon como se describe en la tabla 3.
- El protocolo del RIA se muestra en la tabla 4.
- Los cálculos de concentración se realizaron interpolando los resultados de las muestras en las curvas estándar respectivas, utilizando un programa de regresión.

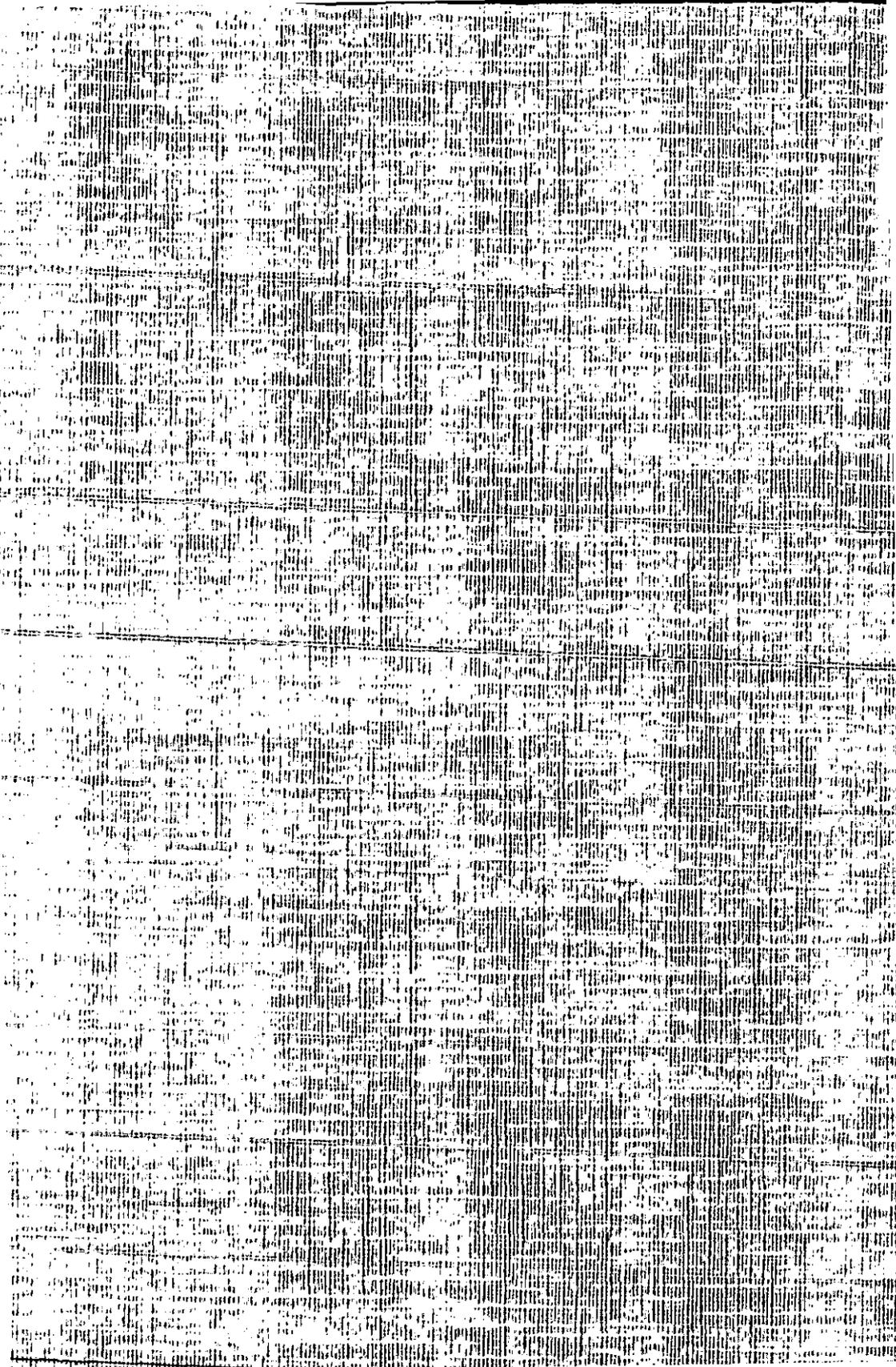
16.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se obtuvieron proporciones simples, medias y desviaciones estándar de cada grupo. Para evaluar las diferencias entre los grupos se utilizó Análisis de Varianza de una Vía (ANOVA).

Para asociar los resultados de los parámetros bioquímicos con la severidad de la preeclampsia se utilizó la razón de momios con su intervalo de confianza del 95%. La significancia estadística se estimó mediante χ^2 .

Las variables estadísticamente significativas a un nivel de 0.05 se incluyeron en un modelo de regresión logística, para identificar el peso relativo y el grado de independencia.





17. RESULTADOS.

En la tabla 5 se presentan las características clínicas de las pacientes que se incluyeron en los 4 grupos. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad materna. La edad gestacional a la que se tomó la muestra de sangre (fecha del diagnóstico) y a la terminación del embarazo fueron significativamente menores en las pacientes que cursaron cuadros graves de esta patología. En los 4 grupos estudiados, la resolución del embarazo fue por operación cesárea en la mayoría de las pacientes. La prematurez y el bajo peso al nacer de los productos se presentaron con mayor frecuencia en las pacientes que desarrollaron cuadros graves de la preeclampsia. Como corresponde al diagnóstico, las presiones arteriales sistólica, diastólica y media fueron mayores en las pacientes con cuadros graves de preeclampsia (Tabla 6).

Como puede observarse en la tabla 7 no se encontraron diferencias significativas en la concentración plasmática de la hemoglobina, ni en el hematocrito entre los cuatro grupos estudiados. Como corresponde al diagnóstico, en las pacientes con síndrome de HELLP se encontró plaquetopenia; sin embargo, la cuenta de plaquetas también fue significativamente menor en las pacientes con preeclampsia severa y con eclampsia, al comparar los resultados con los de las pacientes con preeclampsia leve. En los grupos con preeclampsia severa, síndrome de HELLP y eclampsia la concentración de ácido úrico fue significativamente mayor que en las pacientes con preeclampsia leve. En las pacientes que presentaron cuadros convulsivos (eclampsia), esta concentración aumentó 1.6 veces en comparación con los valores encontrados en las pacientes con preeclampsia leve, estos últimos corresponden a los parámetros de referencia considerados como normales (IMSS 1976; IMSS, 1995). Asimismo, como corresponde a los criterios de diagnóstico la concentración de proteínas en

orina fue significativamente mayor en las pacientes que presentaron cuadros graves de preeclampsia. Las pruebas de funcionamiento hepático solo se realizaron en las pacientes con síndrome de HELLP, como parte de la batería de estudios para corroborar el diagnóstico.

En la tabla 8 están expresados en forma numérica los resultados obtenidos en relación con la concentración de los marcadores estudiados. La concentración de fibronectina ED1+ fue similar en los cuatro grupos (ver también la gráfica 2). La actividad plasmática de antitrombina III fue significativamente menor en las pacientes que desarrollaron síndrome de HELLP; no se observaron diferencias significativas entre los otros grupos, sin embargo en todos ellos la actividad encontrada fue menor a los valores considerados como normales ($\geq 80\%$) (ver también la gráfica 3). No obstante que no hubo diferencias significativas en la concentración plasmática de prostaciclina entre las pacientes con preeclampsia leve, preeclampsia severa y eclampsia, se observó una tendencia a presentar concentraciones menores de este compuesto en los casos de eclampsia (ver también la gráfica 4). Asimismo, esta concentración fue significativamente mayor en los embarazos con síndrome de HELLP. Finalmente, la concentración de tromboxano B₂ en el plasma fue significativamente mayor en las pacientes con preeclampsia severa y con síndrome de HELLP (ver también la gráfica 5). El cálculo del cociente prostaciclina/tromboxano proporcionó un índice significativamente menor en las pacientes con cuadros graves (preeclampsia severa, HELLP y eclampsia), en comparación con el valor encontrado en las pacientes con preeclampsia leve (ver también la gráfica 6).

En la tabla 9 se expresan los resultados obtenidos al calcular la razón de momios y su intervalo de confianza del 95%. Este método estadístico se utilizó para evaluar la asociación entre la concentración de fibronectina ED1+, la actividad de antitrombina III, las concentraciones de prostaciclina y

tromboxano, y el índice prostaciclina/tromboxano con la gravedad de la preeclampsia, así como su asociación con la evolución del embarazo, evaluada mediante la edad gestacional a la resolución del mismo. Para el análisis correspondiente se utilizó la regresión logística, considerando el riesgo de severidad de acuerdo a la concentración de estos compuestos.

Para calcular la razón de momios se establecieron los puntos de corte de acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro laboratorio con mujeres embarazadas normotensas:

- Fibronectina ED1+ 3.2 μ g/ml
- Antitrombina III \geq 80 % de actividad
- Prostaciclina 190 pg/ml
- Tromboxano 50 pg/ml
- Prostaciclina/tromboxano 3.1

Los parámetros que mostraron significancia estadística fueron la concentración de tromboxano, el índice prostaciclina/tromboxano y la edad gestacional a la resolución del embarazo. En este contexto, en las pacientes que presentaron una concentración plasmática de tromboxano >50 pg/ml se encontró una probabilidad 5 veces mayor de que se diagnosticaran cuadros graves de preeclampsia. Esta probabilidad fue 4 veces mayor cuando las pacientes presentaron un índice prostaciclina/tromboxano <3.1 . En estas pacientes que desarrollaron cuadros graves, la probabilidad de obtener productos prematuros fue de 12 veces más en comparación con aquellas que presentaron preeclampsia leve.

18. DISCUSIÓN

Tanto en el ámbito internacional como en México, la preeclampsia-eclampsia es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, circunstancias que están asociadas de manera importante con la severidad con que se presenta el cuadro de preeclampsia, así como con las complicaciones que pueden presentarse simultáneamente (Arbogast BW y col, 1994; Lara AL y col, 1999; Weeink GH, 1983). Por lo tanto, para disminuir en lo posible las tasas de muerte materna y/o fetal se requiere una atención médica frecuente, oportuna y de calidad. En este contexto debido a que la etiología de la preeclampsia no está aún elucidada, a la fecha no se cuenta con marcadores moleculares para diagnosticarla tempranamente, ni con suficiente valor predictivo de la evolución de esta patología.

Desde hace varios años se han generado evidencias que sugieren que la disminución en la perfusión de la placenta induce cambios en la síntesis y la secreción a la circulación materna de compuestos que afectan la función endotelial. Esta alteración celular modifica la sensibilidad vascular a los vasopresores circulantes, activa la coagulación y afecta la integridad vascular, eventos que parecen ser el sustrato de los cambios fisiopatológicos característicos de la preeclampsia (Dekker GA y Sibai BM, 1998). En este contexto, estudios recientes han hecho ostensible que el daño endotelial observado en las pacientes preeclámpicas es concomitante a la activación endotelial, evento celular que parece ser progresivo (Roberts JM, 1998). Se ha propuesto la activación de varios mecanismos moleculares para explicar este evento, sin que hasta la fecha se disponga de evidencias concluyentes. Dentro de estas posibilidades se encuentra la participación de moléculas asociadas con el daño endotelial, la vasoconstricción y la coagulación.

La disfunción de la célula endotelial se postula como una entidad clave en la patogénesis de la preeclampsia. En la matriz extracelular del trofoblasto humano se ha demostrado la disminución en la expresión de proteínas de matriz que se unen a las integrinas presentes en la membrana celular como la fibronectina y la vitronectina, cuando hay alguna deficiencia en la implantación (Bowen JA y Hunt JS, 2000). La fibronectina tiene un papel fundamental en la adhesividad tisular, la morfología y la interacción célula-célula, así como también en la estabilidad del coágulo sanguíneo (Mosesson MW y Amrani DL, 1980). Se han identificado dos tipos de fibronectina, la plasmática y la celular o ED1+. La fibronectina ED1+ se localiza casi exclusivamente en el endotelio de los vasos sanos, por lo que su presencia en el plasma se ha considerado como un marcador de daño vascular (Dreyfus M y col, 1998; Kornblihtt AR y Gutman A, 1988; Peters JH y col, 1989). Se ha determinado en sangre periférica la concentración de ambos tipos de fibronectina en el embarazo normal, la hipertensión gestacional y la preeclampsia, encontrándose su concentración aumentada preferentemente en esta última (Dreyfus M y col, 1998; Graninger W y col, 1985; Lockwood CJ y col, 1990). Sin embargo hasta la fecha no se ha reportado la evaluación de estos compuestos con relación a los diferentes estados de severidad de esta patología. En este estudio no se observaron diferencias en la concentración de fibronectina ED1+ entre los cuatro grupos estudiados, sin embargo, se corroboró que su concentración fue mayor a la observada en las mujeres que cursan con embarazo normal (Dreyfus M y col, 1998; Lockwood CJ y col, 1990).

Por otra parte, el sistema fisiológico de anticoagulación está constituido principalmente por la antitrombina III (AT-III), así como por las proteínas C y S que forman un complejo. En este contexto, Weeink (Weeink GH, 1983) encontró una menor actividad de AT-III en el plasma de mujeres preeclámpticas, en comparación con embarazadas normales. Asimismo

reportó una correlación inversa entre la proteinuria y la actividad de AT-III. Por otra parte, Weiner (Weiner CP, 1982; Weiner CP, 1985) corroboró estos resultados y además propuso que la reducción de la actividad de AT-III se correlaciona con la gravedad de la preeclampsia. Este mismo autor, basándose en un análisis discriminante reportó que una actividad menor a 70% es indicativa de preeclampsia, con una sensibilidad de 76% y una especificidad de 91%. Caron (Caron C, 1991), a su vez, encontró que en el 35% de las mujeres preeclámplicas existe una actividad de AT-III menor a 73%, lo que no sucede en mujeres con hipertensión arterial crónica. En una población mexicana, Verduzco-Rodríguez y col reportaron una actividad plasmática de AT-III inferior a 80% en pacientes con eclampsia o síndrome de HELLP (Verduzco-Rodríguez L y col, 1998). Sin embargo, un resultado que contrasta con los anteriores es el de Agahi (Agahi E, 1990), quien reportó una actividad de AT-III de 83% en mujeres con preeclampsia y proteinuria mayor a 5 g/L, sin mayor correlación con las cifras de tensión arterial o la cuenta de plaquetas.

En este trabajo los resultados muestran que la actividad de AT-III estuvo por debajo de los valores normales en el 53% de las pacientes. Esta actividad fue aún significativamente menor en las pacientes que desarrollaron formas graves de esta patología, en particular en las que presentaron síndrome de HELLP (Tabla 8). Estos resultados son consistentes con resultados previos provenientes de pacientes preeclámplicas (Graninger W y col, 1985; Verduzco-Rodríguez L y col, 1998; Weiner CP y col, 1982; Weiner CP y col, 1985) y con los reportados en los casos de coagulación intravascular diseminada, trombosis, nefropatías, enteropatías y enfermedades hepáticas, en donde los valores de AT-III son menores a 80% (Verduzco-Rodríguez L y col, 1998). Por lo tanto, la disminución en la actividad funcional de AT-III parece tener un origen multifactorial en la preeclampsia: 1) presencia de coagulación intravascular, principalmente en la preeclampsia severa y el

síndrome de HELLP, 2) pérdida urinaria de AT-III en los casos de proteinuria severa y 3) posible disminución en la síntesis hepática de AT-III en casos de síndrome de HELLP.

Por otra parte las pacientes con preeclampsia presentan también un aumento en la respuesta vascular a los agentes vasopresores circulantes como la angiotensina II (Spitz B y col, 1988). Esta situación obedece a la existencia de alteraciones en el metabolismo de las prostaglandinas, asociada con modificaciones en la producción de prostaciclina y tromboxano. La 6-ceto prostaglandina $F_{1\alpha}$ (Pc) y el tromboxano B_2 (Tbx) se han evaluado en sangre periférica, orina y líquido amniótico en pacientes que cursan un embarazo normal y en pacientes con preeclampsia (Goeschen K y col, 1994; Mills JL y col, 1999). Los resultados obtenidos en varios estudios indican que no obstante que comparativamente con el ciclo menstrual, la biosíntesis de los prostanoides Pc y Tbx está aumentada en el embarazo normal, en esta última condición fisiológica existe una producción de 8 a 10 veces más Pc que Tbx (Goeschen K y col, 1994; Meagher E y Fitzgerald GA, 1993). Asimismo, diferentes autores coinciden en que existe una disminución en la producción de Pc en las pacientes que cursan un embarazo con preeclampsia (Goeschen K y col, 1994; Meagher E y Fitzgerald, 1993; Mills JL y col, 1999)

En el presente estudio se encontró que las concentraciones de Pc y Tbx en todos los grupos fueron mayores a las obtenidas en nuestro laboratorio con mujeres embarazadas normotensas (ver sección de resultados), siendo significativamente más altas en los casos de síndrome de HELLP. En las pacientes con preeclampsia severa la concentración de Tbx fue también significativamente mayor (Tabla 8). Sin embargo, en las pacientes que presentaron formas graves de preeclampsia (grupos 2, 3 y 4) el incremento en la concentración de Pc fue proporcionalmente menor que el incremento en la concentración de Tbx, particularmente en la preeclampsia severa. Estos

resultados se tradujeron en un índice prostaciclina/tromboxano significativamente menor en todas las pacientes, comparadas con la preeclampsia leve.

El predominio de la prostaciclina sobre el tromboxano permite explicar la refractariedad a la angiotensina II que existe en el embarazo normal; cuando la relación Pc/Tbx disminuye la sensibilidad a los vasopresores aumenta. La Pc induce también un estímulo en el sistema renina-angiotensina para mejorar la irrigación útero-placentaria (Dekker GA y Sibai BM, 1998; Zeeman GG y Dekker GA, 1992) y participa en la regulación estructural y funcional de la célula endotelial en la pared de las arterias espirales. Zeeman y Dekker (Zeeman GG y Dekker GA, 1992) sugirieron que este último efecto se debe a la participación de serotonina derivada de las plaquetas, la que interactúa con receptores (5₁) para inducir una recuperación parcial de la Pc sintetizada en la célula endotelial y la liberación de óxido nítrico. Este último compuesto tiene también una participación importante en la regulación de la vasodilatación durante el embarazo (Sladek SM y col, 1997).

19. CONCLUSIONES

Los resultados de la evaluación de antitrombina III, prostaciclina, tromboxano y el cociente prostaciclina/tromboxano fueron diferentes en las pacientes con síndrome de HELLP, debido probablemente a la existencia de un mayor compromiso vascular. La concentración de Tbx fue significativamente mayor y el cociente prostaciclina/tromboxano menor en los casos graves de preeclampsia, comparados con los casos de preeclampsia leve. De acuerdo con nuestros resultados, las pacientes que presentan concentraciones elevadas de tromboxano y/o una disminución en la relación prostaciclina/tromboxano tienen mayor probabilidad de desarrollar formas graves de preeclampsia (4-5 veces más) y de tener productos prematuros (12 veces más). Por lo tanto, debido a la relación encontrada entre estos parámetros y la severidad de esta patología, su valoración en las pacientes con un cuadro de preeclampsia puede ser de utilidad para predecir la evolución del padecimiento.

20. BIBLIOGRAFÍA

Adashi Eli Y, Rock John A, Rosenwaks Z. The Placenta. En: Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Lippincott-Raven. New York, New York, Volúmen 1, 1995; 20: 422-434.

Aghai E. Antithrombin III levels in preeclampsia. *Isr J Med Sci* 1990; 25: 142-143.

Alanen A, Lassila O. Cell-mediated immunity in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol* 1982; 4: 349-354.

Altchek A. Liver-kidney inter-relation in pregnancy and toxemia. *Clin Obstet Gynecol.* 1968; 11:487-05.

Aplin J, Seif M, Graham R, Hey N, Behzad F, Campbell S. The endometrial cell surface and implantation. *Ann NY Acad Sci USA* 1991; 622: 103-121.

Arbogast BW, Leeper SC, Taylor RN: Which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in preeclampsia? *Lancet* 1994; 340:343-348.

Arbogast BW, Taylor RN. Molecular mechanisms of preeclampsia. Chapman Hall, Austin, Texas USA, 1996.

Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Bjornsson H, Walker JJ, Snaedal G: Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97:762-769.

Barbacid M. ras Gene. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 779-827.

Barbui T, Cortelazzo S, Galli M. Anti-phospholipid antibodies in early repeat abortions: a case control study. *Fertil Steril* 1988; 50: 589-592.

Bardegez AD, Mac Nerney R, Frieri M, Verma UL, Tejani N. Cellular immunity in preeclampsia: Alterations in T lymphocyte subpopulation during early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 859-862.

Bassaw B, Roopnarinesingh S, Mohammed A, Kuruvilla A. An audit of eclampsia. *WI Med J* 1994; 43: 18-19.

Bell SC. Decidualization and associated cell types: implications for the role of the placental bed in the materno-fetal immunological relationship. *J Reprod Immunol* 1983; 5: 185-194.

Benyo DF, Miles TM, Conrad KP: Hypoxia simulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1582-1588.

Biggers JD, Leonov BV, Baskar JF, Fried J. Inhibition of hatching of mouse blastocysts in vitro by prostaglandin antagonist. *Biol Reprod* 1978; 19: 519-575.

Bigsby RM, Cunha GR. Estrogen stimulation of deoxyribonucleic acid synthesis in uterine epithelial cells which lack estrogen receptors. *Endocrinology* 1986; 119: 296-390.

Bolis PF, Martinenett, Bianci M, La Fianza A, Franchi M, Cuocia Belvedere M. Immunogenetics aspects of pre-eclampsia. *Biol Rep Preg Perinatol* 1987; 8: 42-45.

Bouaggad A, Laraki M, Bouderkha MA, Harti A, el-Mouknia M, Barrou H. Maternal prognostic factors in severe preeclampsia. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1995; 90: 205-207.

Bowen JA, Hunt JS. The role of integrins in reproduction. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 331-343.

Branch WD, Miller E, Palins KW, Witztum JL. Preeclampsia and serum antibodies to oxidized low density lipoprotein. *Lancet* 1994; 343: 645-646.

Branch WD. Antiphospholipid syndrome: Laboratory concerns, fetal loss, and pregnancy management. *Semin Perinatol* 1991; 15: 230-237.

Branch WD, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scot JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 541-545.

Branch WD, Scott, Kochenour NK, Hershgold E. Obstetric complications associated with lupus anticoagulant. *N Eng J Med* 1985; 313: 1332-1336.

Brand JT, Senhauser DA. Clinical Laboratory determination of antithrombin III. A new semiautomatic method. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 687-691.

Bronsens IA, Dixon HG, Robertson WS. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 656-663.

Bronsens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. En: Wynn, R.M. (ed) *Obstetrics and Gynaecology Annual*. Appleton-Century-Crofts. New York. 1972; pags. 177-191.

Bronsens IA, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *Pathol Bacteriol*. 1967; 93: 569-579.

Broughton-Pipkin F: What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia? *Biol Neonate* 1999; 76:325-330.

Broughton-Pipkin F, Rubin PC: Preeclampsia- The "disease of theories". Br Med Bull 1994; 50: 381-385.

Brown HL: Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 17-26.

Butterworth BH, Greer IA, Liston WA, Haddad NG, Johnston TA. Immunocytochemical localization of neutrophil elastase in term placenta decidua and myometrium in pregnancy-induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol. 1991; 98: 929-933.

Carlson BM. Placenta and extraembryonic membranes. En: Human Embryology and Developmental Biology. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book. 1994; pags. 87-99.

Caron C. Are haemostatic and fibrinolytic parameters predictors of preeclampsia in pregnancy-associated hypertension? Thromb Haemost 1991; 66: 410-414.

Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, Brett J, Wang F, Fumilleti P, Pan Y, Olander J, Cannolly D, Stern D. Vascular permeability factor: a tumor derived peptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. J Exp Med 1990; 172:1532-45.

Collier M, O'Neill C, Ammit J, Saunders DM. Biochemical and pharmacological characterization of human embryo-derived platelet activating factor. Hum Reprod 1988; 3: 993-998.

Conde-Agudelo A, Lede R, Belizán J: Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1994; 49: 210-215.

Charnock J, Jones D, Sharhey A, Rajput-Williams J, Burch D, Schofield J, Fontain SA, Boocock C, Smith S. Identification and localization of alternatively spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. *Biol Reprod* 1993; 48: 1120-1128.

Chavarría-Olarte ME, Reyes-Fuentes A. Bioquímica de la Capacitación y la Reacción Acrosomal en los Mamíferos. En: *Biología de la Reproducción. Libro en Homenaje al Dr. Adolfo Rosado García. UAM 1998; pags. 151-192.*

Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:898-908.

Chesley LC. *Hypertensive Disorders in Pregnancy.* New York: Appleton-Century-Cloft, 1978.

Chesley LC, Annitto L, Cosgrove R: The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 303-311.

Christiane Y, Aghayan MA, Emonard H, Lallemand A, Mahieu PH, Foidart. Galactose alfa-1-3 galactose and anti-alpha galactose antibody in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 1992; 13: 475-487.

Damski C, Sutherland A, Fisher S. Extracellular matrix 5: Adhesive interaction in early mammalian embryogenesis, implantation and placentation. *Fed Am Soc Exp Biol J* 1993; 7: 1320-1329.

Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, Mclaughlin MK. Sera antioxidant activity in uncomplicated and pre-eclamptic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 897-901.

De Feo VJ. Decidualization. En: Wynn, R.M. (ed.) Cellular Biology of the Uterus. Appleton-Century-Crofts, New York. 1967; pags. 191-200.

De Wolf F, Bronsens Y, Renaer M. Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 678-685.

Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-1375.

Dekker GA, Herman P, Van G. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives. J Perinat Med 1996; 24: 99-105.

Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BME, Jacobs C. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1042-1048.

Dekker GA, Kraayenbrink AA. Oxygen free-radicals in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 273-277.

Deschamps L, Mitchell RL, Meijlink F, Kruijer W, Schubert D, Verma IM. Proto-oncogene fos is expressed during development, differentiation and growth. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1985; 50: 733-745.

Dexeus S. Tratado de Obstetricia. Salvat Editores Barcelona España 1994; 54-60.

Dey SK, Johnson DC, Santos J. Is Histamine production by the blastocyst required for implantation in the rabbit? Biol Rep 1979; 21: 1169-1173.

Dickman Z, Dey SK, Gupta JS. A new concept: control of early pregnancy by steroid hormones originating in the preimplantation embryo. Vit Horm 1976; 34: 215-242.

Dieckmann W. Factors Influencing Eclampsia in Pregnant Women. En: Toxemias of Pregnancy. St. Louis: Mosby 1941; 247-48.

Downward J, Yarden Y, Mayes E, Scrace G, Totty N, Stockwell P, Ullrich A, Schlessinger J, Waterfield MD. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequence. Nature 1984; 307: 521-527.

Dreyfus M, Baldauf JJ, Van Cauwenberg JR, Hardy A, Foidart JM. The prediction of preeclampsia: Reassessment of clinical value of increased plasma levels of fibronectin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 78: 25-28.

El Roeiy A, Gleicher N. The immunologic concept of preeclampsia. En: Rubin PC, ed. Handbook of Hypertension, vol. 10. Amsterdam: Elsevier Sc 1988; 220-233.

Enders AC, Schlafke S. Cytological aspects of trophoblast-uterine interaction in early implantation. Am J Anat 1969; 125: 1-30.

Enders AC, Schlafke S. A morphological analysis of the early implantation stages in the rat. Am J Anat 1967; 120: 185-226.

Feinberg BB, Anderson DJ, Steler MA, Fulop V, Berkawitz RS, Hill JA. Cytokine regulation of trophoblast steroidogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 586-591.

Feingold KR, Serio MK, Adi S, Moser AH, Grunfeld C. Tumor necrosis factor stimulates hepatic lipid synthesis and secretion. Endocrinology 1989; 124:1336-1342.

Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. Trends Card Med 1993; 3: 244-250.

Fisher S. Cytotrophoblasts in preeclampsia have an altered adhesion phenotype that reduces invasive capacity. (Abstract no 1. State of the Art Lecture, IXth World Congress of Preeclampsia, March 1994, Sydney) En: Hypertension in Pregnancy, Masson, vol. 13, 1994.

Foidart JM, Hunt J, Lapiere CM. Antibodies to laminin in pre-eclampsia. *Kidney Int* 1986; 29: 1050-1057.

Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 1991; 18: 661-682.

George K, Vedamony J, Idikulla J, Rao PS: The effect of consanguinity on pregnancy-induced hypertension. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 1992; 32: 231-232.

Gerretsen G, Husszes HJ, Elena JD. Morphological changes in the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 876-881.

Girling J, de Swiet M: Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 135-144.

Gleicher N, Harlow L, Zilberstein M. Regulatory effect of antiphospholipid antibodies on signal transduction: A possible model for autoantibody-induced reproductive failure. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 637-642.

Goeschen K, Henkel E, Behrens O. Plasma prostacyclin and thromboxane concentrations in 160 normotensive, hypotensive and preeclamptic patients during pregnancy, delivery and the post-partum period. *J Perinat Med* 1994; 22: 481-489.

Goiran PD, Mignot TM, Ferré F. Embryo-maternal interaction at the implantation site. A delicate equilibrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 85-100.

Gospodarowicz D, Cheng J, Lui GM, Fujii DK, Bair A, Böhlen P. Fibroblast growth factor in the human placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 128: 554-562.

Gowl L, Capbell DM, Ogston D: Blood levels of proteinase inhibitors in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 950-955.

Graninger W, Trata G, Pirich K. Low antithrombin III and high plasma fibronectin in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19: 223-229.

Gratacos E, Casals E, Doulofeu R, Gómez O, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Serum and placental lipid peroxides in chronic hypertension during pregnancy with and without superimposed preeclampsia. *Hypertens Preg* 1999; 18: 139-146.

Gratacos E, Filella X, Palacios M, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Interleukin-4, interleukin-10 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in second-trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 849-853.

Graves JA: Genomic imprinting, development and disease –is pre-eclampsia caused by a maternally imprinted gene? *Reprod Fertil Dev* 1998; 10: 23-29.

Greer IA, Liall F, Perera T, Bosuel F, Macara LM. Increased concentration of cytokines interleukin-6 and interleukin-1, receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia. A mechanism for endothelial cell dysfunction. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 937-940.

Greer IA, Dawes J, Johnsten T: Neutrophil activation is confined to the maternal circulation in pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1991-1 ; 78: 28-32.

Greer IA, Leask R, Hodson BA, Dawes DC, Kilpatrick WA, Liston. Endothelin, elastase and endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Lancet* 1991-2; 337: 558.

Guzmán GA, Baiza L, Hicks J. Sistemas moleculares en las interacciones celulares II. Implantación embrionaria en mamíferos. *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61: 22-25.

Hara N, Fujii T, Okai T: Histochemical demonstration of interleukin-2 in decidual cells of patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 44-51.

Harlan JD. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand* 1987; 75: 123-129.

Harrison GA, Humphrey KE, Jones N, Badenhop R, Guo G, Elakis G, Kaye JA, Turner RJ, Grehan M, Wilton AN, Brennecke SP, Cooper DW: A genome-wide linkage study of preeclampsia/eclampsia reveals evidence for a candidate region on 4q. *Am J Hum Genet* 1997; 60:1158-1167.

Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston WA, Brock DJ: An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 749-757.

Helewa ME, Burrows R, Smith J, Brain P, Rabkin S. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definition, evaluation and classification of hypertensive disorders of pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 715-725.

Hoff C, Peevy K, Giattina K, Spinnato JA, Peterson RDA. Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1007-1012.

Holmes PV, Sjogren A, Hamberger L. Prostaglandin-E₂ synthesis by the human conceptus from the 4-cell to blastocyst: a possible immune function. *Proc Eur Soc Hum Reprod Embryol* 1989; 5: 55-61.

Houck K, Leung D, Rowland A, Winner J, Ferrara M. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanism. *J Biol Chem* 1992; 167: 26031-37.

Instituto Mexicano del Seguro Social. Norma Técnico Médica Para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. Dirección de Prestaciones Médicas. Coordinación de Salud Reproductiva y Materno Infantil, 1995.

Instituto Mexicano del Seguro Social. Manual de Procedimientos de Laboratorio Clínico, 3ª Edición, 1976.

Jenkins DM, Scott JS, Morris H, Papper M. Human leukocyte antigens and mixed lymphocyte reaction in severe preeclampsia. *Br J Med* 1978; 155: 542-545.

Kahaleh M. The role of vascular endothelium in the pathogenesis of connective tissue disease: endothelial injury, activation, participation and response. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 596-601.

Katusic ZS, Vanhoutte PM. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Semin Perinatol* 1991; 15: 30-33.

Keeling JW, McCaw-Binns AM, Ashley DE, Golding J. Maternal mortality in Jamaica: health care provision and causes of death. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 35: 19-27.

Kliman HJ, Coutifaris C, Feinberg RF, Strauss J III, Haimowitz JE. Interactions between human term trophoblasts and endometrium in vitro. En: 11th Rochester Trophoblast Conference, 1988 (Abstract 81).

Kornblihtt AR, Gutman A. Molecular biology of the extracellular matrix protein. *Biol Rev* 1988; 63: 465-507.

Kourembanas S, McQuillan L, Leung G. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *J Clin Invest* 1993; 92: 99-104.

Kupfermanc MJ, Paeceman AM, Wigton TR, Socol ML. Tumor necrosis factor- α is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1752-1759.

Lana K, Harvey V, Spor KS. Endothelial cells. Not just a cellophane wrapper. *Arch Intern Med* 1987; 569-572.

Lara-González AL, García-Alonso A, Macías-Gallardo E, Alpuche G. Mortalidad materna por eclampsia. Cinco años de revisión. *Ginecol Obstet Méx* 1999; 67: 253-257.

Lau IF, Chang MC. Possible involvement of prostaglandin $F_{2\alpha}$ during implantation in mice. *Proc Soc Study Reprod* 1975; 10: 19-20.

Lau IF, Saksena SK, Chang MC. Pregnancy blockade by indometacin, an inhibitor of prostaglandin synthesis: its reversal by prostaglandins and progesterone in mice. *Prostaglandins* 1973; 4: 795-803.

Lazarchick J, Stubbs TM, Romein L, Van Dorsten JP, Loadholt CB: Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women defined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1050-1055.

Leiberman JR, Hagay ZJ, Mazor M, Wiznitzer A, Harón M, Nathan I, Dvilanky A: Plasma antithrombin III levels in preeclampsia and chronic hypertension. *Int J Gynecol Obstet* 1988; 27: 21-25.

Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck A. Integrin adhesion molecules in the human endometrium correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992; 90: 188-195.

Lewis R, Sibai B. Recent advances in the management of preeclampsia. *J Matern Fetal Med* 1997; 6: 6-15.

Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM: Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: Population based study: *Br Med J* 1998; 316: 1343-1347.

Liston WA, Kilpatrick DC. Is genetic susceptibility to preeclampsia conferred by homozygosity for the same single, recessive gene in mother and fetus? *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 1079-1086.

Loke YW, King A (editors). *Human Implantation: Cell Biology and Immunology*. Cambridge: Cambridge University Press 1995: 15-21, 33-36, 52-63, 101-120, 212-217.

Looockwood CJ, Peters JH. Increased plasma levels of ED1+ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 358-362.

Lu B, Zhang SW, Huang B, Liu W, Li CF. Changes in selenium in patients with pregnancy-induced hypertension. *Chin J Obstet Gynecol* 1990; 25: 325-327.

Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y. Invasive cytotrophoblast manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol* 2000; 156: 321-331.

Márquez O. *Biología del Desarrollo*. Tercera edición, México UNAM, Fascículos 9, 10 y 11, 1996.

Martínez-Murillo C, Quintana-González S. Mecanismos de Regulación de la Hemostasia. En *Manual de Hemostasia y Trombosis*. Editorial Prado 1ª edición, México DF, 1996, pags. 65-76.

Matthews N, Neale NL. Studies on the mode of action of tumor necrosis factor on tumor cells in vitro. *Lymphokines* 1987; 14: 223-252.

Mckay DG, Merrill SJ, Weiner AE, Herting AT, Reid DE. The pathologic anatomy of preeclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis and acute fatal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Shwartzman phenomenon. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66:507-539.

Meagher EA, Fitzgerald GA. Disordered eicosanoid formation in pregnancy induced hypertension. *Circulation* 1993; 88: 1324-1333.

Medewar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 1953; 320-338.

Meekins JW, McLaughlin PJ, West DC: Endothelial cell activation by tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and the development of pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* 1994, 98: 110-114.

Mignatti P, Tsuboi R, Robbins E, Rifkin B. In vitro angiogenesis on the human amniotic membrane: requirement for basic fibroblast growth factor induced proteinases. *J Cell Biol* 1989; 108: 671-676.

Milliez J, Leolong F, Bayani N. The prevalence of autoantibodies during third trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 51-56.

Mills JL, Der Simonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ II, Clemens JD, Hauth JC, Catalano P, Sibai B, Curet LB, Levine RJ. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia. A multicenter study. *JAMA* 1999; 282: 356-362.

Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane RJ. An enzyme isolated from arteries transform prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1989; 263:663.

Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandins endoperoxides thromboxane A_2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1979; 30: 293-296.

Montan S. Medical prevention of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 164 Suppl (76): 111-115.

Morgan T, Ward K: New insights into the genetics of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23:14-23.

Moses HL, Tucker RF, Leof EB, Coffey RJ, Halper J, Shipley GD. The molecular biology of placental development. *Cancer Cells* 1985; 3: 65-71.

Mosesson MW, Amrani DL: The structure and biological activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980; 56: 145-148.

Netter FH. En: Colección Ciba de Ilustraciones Médicas. Editorial Mozón-Salvat Medicina. Barcelona, España Tomo II, pp. 110-118,119, 1993.

Noonan FP, Halliday WJ, Morton H, Chinie GJ. Early pregnancy factor is immunosuppressive. *Nature* 1979; 278: 649-650.

O'Neill C. Partial characterization of the embryo derived platelet-activating factor in mice. *J Reprod Fertil* 1985; 75: 375-380.

Ohlsson PS, Rydnert J, Goustin AS, Larsson E, Betsholtz C, Ohlsson R. Cell type specific pattern of myc proto-oncogene expression in developing human embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, 82: 5050-5054.

Ohlsson PS, Goustin AS, Rydnert J, Wahlstrom T, Bjersing L, Stehelin A, Ohlsson R. Spatial and temporal pattern of cellular myc oncogene expression in developing human placenta: implication for embryonic cell proliferation. *Cell* 1984; 38: 585-596.

Page E. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1939; 37:291-93.

Peaceman AM, Rehnberg KA. The immunoglobulin G fraction from plasma containing antiphospholipid antibodies causes increased placental thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1543-1547.

Peristeris P, Clark BD, Gatti S. N acetyl-cysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell Immunol* 1992; 140:390-399.

Peters JH, Maunder RJ, Wolf AD, Cacharane CG, Geinsberg MH. Elevated plasma levels of ED1+ ("cellular") fibronectin in patients with vascular injury. *J Lab Clin Med* 1989; 113: 586-697.

Petraglia F, Sawchen KP, Lim AT, Rivier J, Vale W. Localization, secretion and action of inhibin in human placenta. *Science* 1987; 137-189.

Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L, van Assh A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 648-655.

Pijnenborg R, Robertson WB, Bronsens I, Dixon G. Review article: trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta* 1981-1; 2: 71-91.

Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G, Bronsens I. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta* 1981-2; 2: 303-316.

Rappolee DA, Werb Z. The expression and function of growth ligands and receptors during early development of mouse embryos. *Serono Symposium on Growth Factors in Reproduction 1990 (Abstract 84)*.

Redman CW, Sargent IL, Starkey PM. Placenta y Adaptación Materna Precoz del Embarazo. En: *La Placenta Humana. Primera Edición*. Editorial Masson, España, 1995; pags. 150-292.

Redman CW. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991; 15: 257-260.

Resnick N, Gimbrone M. Hemodynamic forces are complex regulators of endothelial gene expression. *FASEB J* 1995; 9: 874-882.

Roberts AB, Anzano MA, Wakefield LM, Roche NS, Stern DF, Sporn MB. Type beta transforming growth factor: a bifunctional regulator of cellular growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 119-123.

Roberts JM: Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 5-15.

Roberts JM, Redman CWG: Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341:1447.

Robertson WB, Bronsens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975; 5: 47-65.

Rosenfield A. Maternal mortality: community-based intervention. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 38 (Supl): S17-22.

Salleh AA, Bottoms SF, Norman G, Farag A, Mammen EF. Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 719-722.

Secretaría de Salud. Mortalidad Materna y Perinatal. Acciones Para su Reducción. Cifras y Hechos, 1989-1994, México, 1995.

Sen C, Madazh R, Kavulzu C, Ocak V, Talun N. The value of antithrombin III and fibronectin in hypertensive disorders of pregnancy. *J Perinat Med* 1994; 22: 29-38.

Shepard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976; 86: 948-959.

Sibai BM. Immunologic aspects of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 27-34.

Siegler R, Edwin S, Christofferson R. Endothelin in the urine of children with the hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 1991; 88:1063-66.

Sissel-Linda O, Rigmor A, Anders A. Interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor at delivery in preeclamptic disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 19-26.

Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol* 1997; 272: R441-R463.

Spitz B, Magness RR, Cox SM, Brown CE, Rosenfield CR, Ganr NF. Low dose aspirin. II. Effect of angiotensin II pressor responses and blood prostaglandin concentration in pregnant women sensitive to angiotensin II. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1035-1042.

Sridama V, Pacini F, Yang SL, Moawad A, Relly N, De Grot LG. Decreased levels of helper T cells: A possible cause for immunodeficiency in pregnancy. *N Engl J Med* 1982; 307: 352-356.

Starkey V, Pacini F, Yang SL, Moawad A, Relly N, De Grot LG. The decidua and factors controlling placentation. En: Redman CW, Sargent LL, Starkey PM, eds. *The Human Placenta*. Blackwell Scientific Publications Oxford 1993, pags. 24-42

Studd JW. Immunoglobulins in normal pregnancy, preeclampsia and pregnancy complicated by nephrotic syndrome. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1971; 78: 786-790.

Tabibzadeh S, Babaknia A. The signals and molecular pathways involved in implantation, a simbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Hum Reprod* 1995, 10: 1579-1602.

Tabibzadeh S. Patterns of expression of integrin molecules in human endometrium throughout the menstrual cycles. *Hum Reprod* 1992; 7: 876-882.

Tadesco F, Radillo O, Candussi G, Nazzaro A, Molines TE, Pecorran D. Immunohistochemical detection of terminal complement complex and S protein in normal and pre-eclamptic placentae. *Clin Exp Immunol* 1990; 80: 236-240.

Taylor RN. Review: Immunobiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 79-86.

Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM: High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 895-900.

Taylor RN, Heibron DC, Roberts JM: Growth factor activity in the blood of women in whom preeclampsia develops is elevated from early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1839-1844.

Taner CE, Hakverdi Au, Aban M, Erden AC, Ozelbaykal U. Prevalence, management and outcome in eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53: 11-15.

Thiery JP, Boyer B. The junction between cytokines and cell adhesion. *Curr Opin Cell Biol* 1992; 4: 782-792.

Thornton JG, Onwude JL. Preeclampsia: discordance among identical twins. *BMJ* 1991; 303:1241-1242.

Tonshoff B, Momper R, Schweer H. Increased biosynthesis of vasoactive prostanoids in Schonlein Henoch purpura. *Ped Res* 1992; 32:137-40.

Tranchot-Diallo J, Gras G, Parnet-Mathieu F, Benveniste O, Roques P, Milliez J, Chaovat G, Dormont D. Modulation of cytokine expression in pregnant women. *Am J Rep Immunol* 1997; 37: 215-226.

Tsukimori K, Maeda H, Ishida K, Nagata H, Kayanagi T, Nakano H. The superoxide generation of neutrophils in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 536-540.

Uzan S, Meriviel P, Beaufils M. Arterial hypertension and pregnancy. *Rev Prat* 1995; 45: 1766-1770.

Vane J, Botting R. Formation by the endothelium of prostacyclin, nitric oxide and endothelin. *J Lipid Med* 1993; 6:395-404.

Vartiola T, Laintinen L, Narvanen O, Cutolo M, Thornell L, Zardi L, Virtanen Y: Differential expression of the sequence in embryonic and adult human tissues. *J Cell Sci* 1987; 88: 419-423.

Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernández E, Cardona-Pérez JA, Madrazo-Navarro M. Mortalidad materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med IMSS (Méx)* 1997-1; 35: 377-383.

Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernández E, Cardona-Pérez JA, Madrazo M. Mortalidad materna por preeclampsia-eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med IMSS (Méx)* 1997-2; 35: 451-456.

Verduzco-Rodríguez L, González-Puebla E, López-Araiza B, Manfrini-Madrid F. Antitrombina III en la preeclampsia eclampsia. Estudio piloto. *Ginecol Obstet Méx* 1998; 66: 343-346.

Vinatier D, Prolongeau JF, Dufour P, Tordjeman N, Theeten G, Depret S. Physiopathology of preeclampsia: the role of immunology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1995; 24: 387-389.

Vinatier D, Triffet O, Dufour P. Cytokines and pregnancy: physiologies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 535-543.

Walsh SW. Progesterone and estradiol production by normal and preeclampsia placentas. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 222-226.

Wang Y, Walsh SW, Gou J, Zhang J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in pre-eclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1695-1700.

Waterfield MD, Scrace GT, Whittle N, Stroobant P, Heldin CH, Huang JS, Devel TF. Platelet-derived growth factor is structurally related to the putative transforming protein p28sis of simian sarcoma virus. *Nature* 1983; 104: 35-39.

Weeink GH. Antithrombin III levels in normotensive and hypertensive pregnancy. *Gynecol Obstet Inv* 1983; 16: 230-242.

Wegman TG. Placental immunotrophism: maternal T cells enhance placental growth and function. *Am J Reprod. Immunol Microbiol* 1987; 15: 67-70.

Weiner CP. Antithrombin III activity in women with hypertension pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 301-306.

Weiner CP. Plasma antithrombin III activity an aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 1982; 142: 275-281.

Wisdom SJ, Wilson R, Mc Killop JH, Wolker JJ. Anti-oxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1701-1704.

Witztum JL. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *Br Heart J* 1993; 69 (suppl 1): 512-518.

Wu JT, Lin GM. The presence of β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in preimplantation rat and mouse blastocyst. *J Exp Zool* 1982; 220: 121-124.

Yagel S, Pahar RS, Lala PK. In vitro invasion of amniotic membrane by first trimester human trophoblast cells. En: 11th Rochester Trophoblast Conference 1988 (Abstract 80).

Yen SS, Jaffe RB. Eicosanoides. En: Endocrinología de la Reproducción. Editorial Panamericana. 3ª ed. Argentina, 1993, pags. 261-266.

Yoshinaga K. Inhibition of implantation by advancement of uterine sensitivity and refractoriness. En: Leroy F, Finn CA, Psychoyos A, Hubinot PO, eds. Blastocyst-Endometrium Relationships: Progress in Reproductive Biology. Basel Switzerland: Karger 1980; 7: 189-199.

Zamorski MA, Green LA. Preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. Am Fam Physician 1996; 53: 1595-1610.

Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. Clin Obstet Gynecol 1992; 35: 317-337.

Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblast. J Clin Invest 1993; 91: 959-960.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Preeclampsia.

Datos clínicos	Leve	Severa
Madre Presión Arterial Sistólica Presión Arterial Diastólica	>140 pero <160 mmHg > 90 pero <110 mmHg	160mmHg o mayor 110 mmHg o mayor
Proteinuria Tira reactiva Orina de 24-h	1-2 + >300 mg pero <2 g	3-4 + >2 g
Cefalea Alteraciones visuales Dolor abdominal epigástrico Oliguria (< 500 mL/24-h) Convulsiones Creatinina sérica Trombocitopenia Hiperbilirrubinemia Función hepática Edema pulmonar	Ausente Ausentes Ausente Ausente Ausentes Normal Ausente Ausente Normal Ausente	Presente Presentes Presente Presente Ausentes o presentes (eclampsia) Alterada Presente Presente Alterada Presente
Feto Retardo del crecimiento Oligohidramnios	Ausente Ausente	Presente Presente

Fuente: Williams Obstetrics, 1997 y Norma Técnica Médica Para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. Coordinación de Salud Reproductiva y Materno Infantil, IMSS, 1995.

Tabla 2. Factores de Riesgo Asociados a la Preeclampsia-Eclampsia.

Nivel socioeconómico	Bajo
Estado civil	Soltera o no unida
Antecedentes familiares de preeclampsia-eclampsia	Madre o hermana.
Edad materna	Menor de 20 años Mayor de 35 años
Número de embarazos	Primigesta Multigesta (5 o más embarazos)
Factores asociados al embarazo	Embarazo múltiple Embarazo molar Polihidramnios
Otros	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial Enfermedad renal crónica Enfermedades autoinmunes

Fuente: Norma Técnico Médica para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. Coordinación de Salud Reproductiva y Materno Infantil, IMSS, 1995.

Tabla 3. Preparación de los Estándares Para los Análisis de TxB₂ y 6-ceto-PG-F_{1α}

Estándar	ESQUEMA DE DILUCIÓN	CONCENTRACION TxB₂ pg/100 µl
a	0.05 ml de estándar concentrado +0.95 ml de amortiguador	500
b	0.1 ml de la dilución a+0.9 ml de amortiguador	50
c	0.4 ml de la dilución b+0.4 ml de amortiguador	25
d	0.4 ml de la dilución c+0.6 ml de amortiguador	10
e	0.4 ml de la dilución d+0.4 ml de amortiguador	5
f	0.4 ml de la dilución e+0.4 ml de amortiguador	2.5
g	0.4 ml de la dilución f+0.6 ml de amortiguador	1
h	0.4 ml de la dilución g+0.4 ml de amortiguador	0.5

Estándar	ESQUEMA DE DILUCION	CONCENTRACIÓN 6-CETO- pg/100 µl
a	0.05 ml de estándar concentrado + 0.95 ml de amortiguador	500
b	0.4 ml de la dilución a+ 0.6 ml de amortiguador	200
c	0.4 ml de la dilución b+ 0.4 ml de amortiguador	100
d	0.4 ml de la dilución c+ 0.4 ml de amortiguador	50
e	0.4 ml de la dilución d+ 0.4 ml de amortiguador	25
f	0.4 ml de la dilución e+ 0.6 ml de amortiguador	10
g	0.4 ml de la dilución f+ 0.4 ml de amortiguador	5
h	0.4 ml de la dilución g+ 0.6 ml de amortiguador	2

Tabla 4. Esquema General del RIA (TxB₂ y 6-CETO-PG-F_{1α})

	Número de tubo	Amortiguador μl	Estándar μl	Muestra μl	Trazador μl	Anticuerpo μl	Incubar de 16 a 24 hrs. a 2-4 °C	Reactivo precipitante ml	Incubar de 20 a 30 min. a 2-4°C, centrifugar 30 min a 3000 rpm, descartar los sobrenadantes excepto tubos 1-2.	Contar por 1 min en un contador γ	
Cuentas totales	1-2				100						
Blanco (unión inespecífica)	3-4	200			100			1			
Unión máxima	5-6	100			100	100		1			
*b Tb 50 Pg 200	7-8		100		100	100		1			
*c Tb 25 Pg 100	9-10		100		100	100		1			
*d Tb 10 Pg 50	11-12		100		100	100		1			
*e Tb 5.0 Pg 25	13-14		100		100	100		1			
*f Tb 2.5 Pg 10	15-16		100		100	100		1			
*g Tb 1.0 Pg 5.0	17-18		100		100	100		1			
*h Tb 0.5 Pg 2.0	19-20		100		100	100	1				
Muestras	21-22 ↓			100	100	100	1				

* Estándares.

La traza utilizada fue tromboxano B2 y 6-ceto-prostaglandina-F_{1α} marcadas con I¹²⁵

La composición de los reactivos se describe en métodos.

Tabla 5. Características Clínicas de las Participantes.

Diagnóstico	Edad materna (años)	Edad gestacional al término del embarazo (semanas)	Edad gestacional a la toma de la muestra (semanas)	Vía de resolución del embarazo		Peso del recién nacido (gramos)
				Vaginal (%)	Cesárea (%)	
P. Leve n= 106	26.5 ± 5.8 ^a	37.8 ± 2.3 ^a	36.2 ± 3.1 ^a	21.4	78.6	2796 ± 646 ^a
P. Severa n= 70	25.6 ± 5.4 ^a	34.2 ± 4.2 ^b	33.5 ± 4.7 ^b	11.2	88.8	2031 ± 818 ^b
HELLP n= 23	27.8 ± 5.8 ^a	32.9 ± 4.5 ^b	33.0 ± 4.7 ^b	14	86	1611 ± 731 ^b
Eclampsia n= 19	24.3 ± 5.8 ^a	33.8 ± 3.5 ^b	33.3 ± 3.8 ^b	5	95	1884 ± 638 ^b

Los datos muestran la media ± desviación estándar.

^{ab} Letras superíndices indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) cuando se comparan datos de la misma columna (ANOVA una vía).

Tabla 6. Presión Arterial Máxima Registrada.

Diagnóstico	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	Media (mmHg)
P. Leve	143.3 ± 9.8 ^a	94.5 ± 4.9 ^a	110 ± 5.5 ^a
P. Severa	163.9 ± 9.5 ^b	110 ± 11.5 ^b	127 ± 13 ^b
HELLP	162.2 ± 21 ^b	113 ± 13.9 ^b	129 ± 15 ^b
Eclampsia	162.2 ± 22.6 ^b	109 ± 14 ^b	128 ± 15 ^b

Los datos muestran la media ± desviación estándar.

^{ab} Letras superíndices indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) cuando se comparan datos de la misma columna (ANOVA una vía).

Tabla 7. Estudios de Laboratorio.

Diagnóstico	Hb (mg/dl)	Hto (%)	Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	Acido Urico (mg/dl)	Proteínas en Orina (mg/dl)	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)	DHL (UI/L)
P. Leve	11.7±1.8 ^a	36.4±4.5 ^a	208 ± 47 ^a	5.3 ± 1.5 ^a	610 ± 448 ^a	ND	ND	ND
P. Severa	11.7±1.6 ^a	35.5±4.4 ^a	182 ± 52 ^b	6.1 ± 1.9 ^b	2106 ± 1485 ^b	ND	ND	ND
HELLP	11.4±2.4 ^a	35.1±4.9 ^a	52 ± 18 ^c	6.8 ± 1.6 ^b	2784 ± 1852 ^b	308±289	215±167	690±609
Eclampsia	11.0±1.7 ^a	33.5±4.6 ^a	155 ± 93 ^b	8.7 ± 2.8 ^b	2569 ± 1841 ^b	ND	ND	ND

Los datos muestran la media ± desviación estándar.

^{ab} Letras superíndices indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) cuando se comparan datos de la misma columna (ANOVA una vía).

Hb= Hemoglobina, Hto= Hematocrito, TGO= Transaminasa Glutámico Oxalacética, TGP= Transaminasa Glutámico Pirúvica, DHL= Deshidrogenasa Láctica.

ND= No se determinó

Tabla 8. Marcadores Bioquímicos.

Diagnóstico	FnED1+ ($\mu\text{g/ml}$)	AT III (%)	Pc (pg/ml)	Tbx (pg/ml)	Pc/Tbx
P. Leve	5.8 ± 2.67^a	66.2 ± 23.7^a	420 ± 365.5^a	92.2 ± 61^a	3.0 ± 0.5^a
P. Severa	6.0 ± 2.69^a	64.0 ± 22.5^a	345 ± 221.5^a	181.7 ± 100^b	2.0 ± 0.2^b
HELLP	4.7 ± 1.7^a	40.6 ± 21.0^b	661 ± 218.8^b	259.0 ± 112^b	2.5 ± 0.6^c
Eclampsia	5.5 ± 2.5^a	62.6 ± 24.2^a	220 ± 130.04^a	101.7 ± 57.4^a	2.3 ± 1.0^c

Los datos muestran la media \pm desviación estándar.

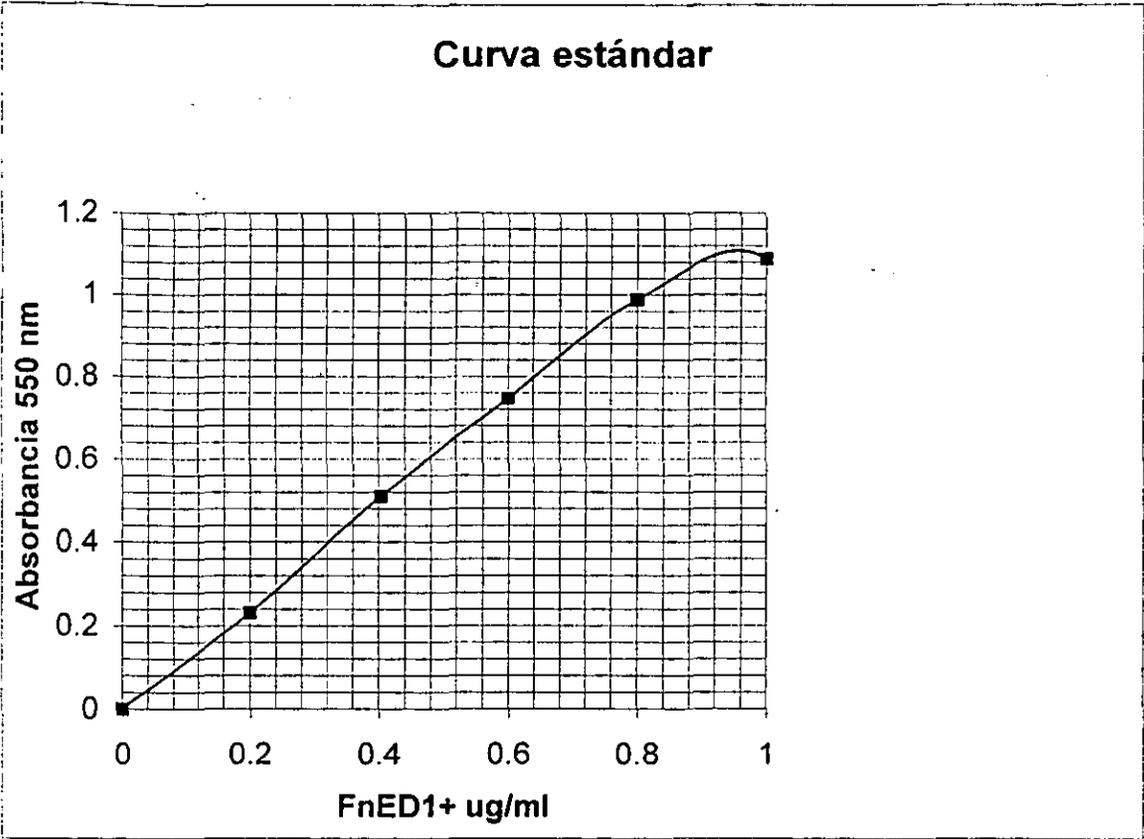
^{abc} Letras superíndices indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) cuando se comparan datos de la misma columna (ANOVA una vía).

FnED1+= Fibronectina Celular, ATIII= Antitrombina III, Pc= Prostaciclina (6-ceto prostaglandina $F_{1\alpha_1}$), Tbx= Tromboxano (tromboxano B_2), Pc/Tbx= Prostaciclina/Tromboxano.

Tabla 9. Regresión Logística.

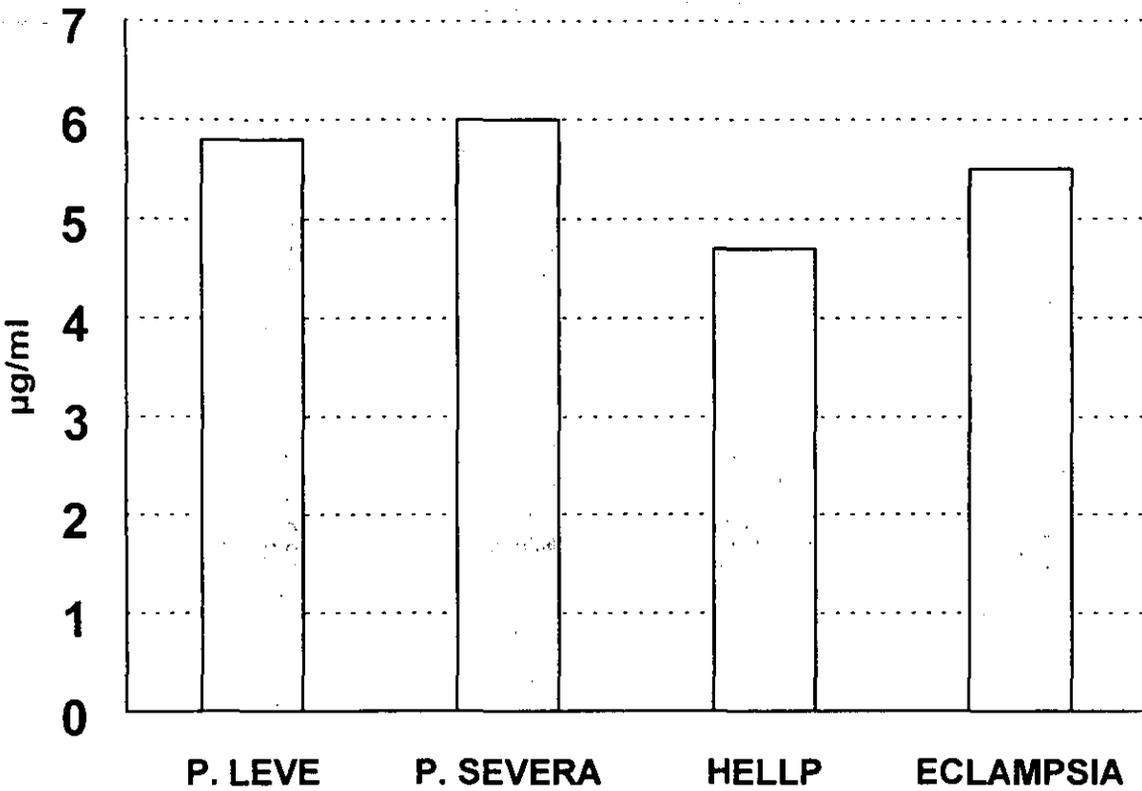
	Razón de Momios	Intervalo de Confianza de 95%
Fibronectina ED1+	0.689	0.263 - 1.801
Antitrombina III	0.987	0.970 - 1.004
Prostaciclina	0.477	0.149 - 1.522
Tromboxano	5.002	1.658 - 15.092
Prostaciclina/Tromboxano	4.021	1.851 - 8.732
Edad gestacional al parto	12.135	4.040 - 36.445

Gráfica 1. Curva Estándar de Fibronectina ED1+



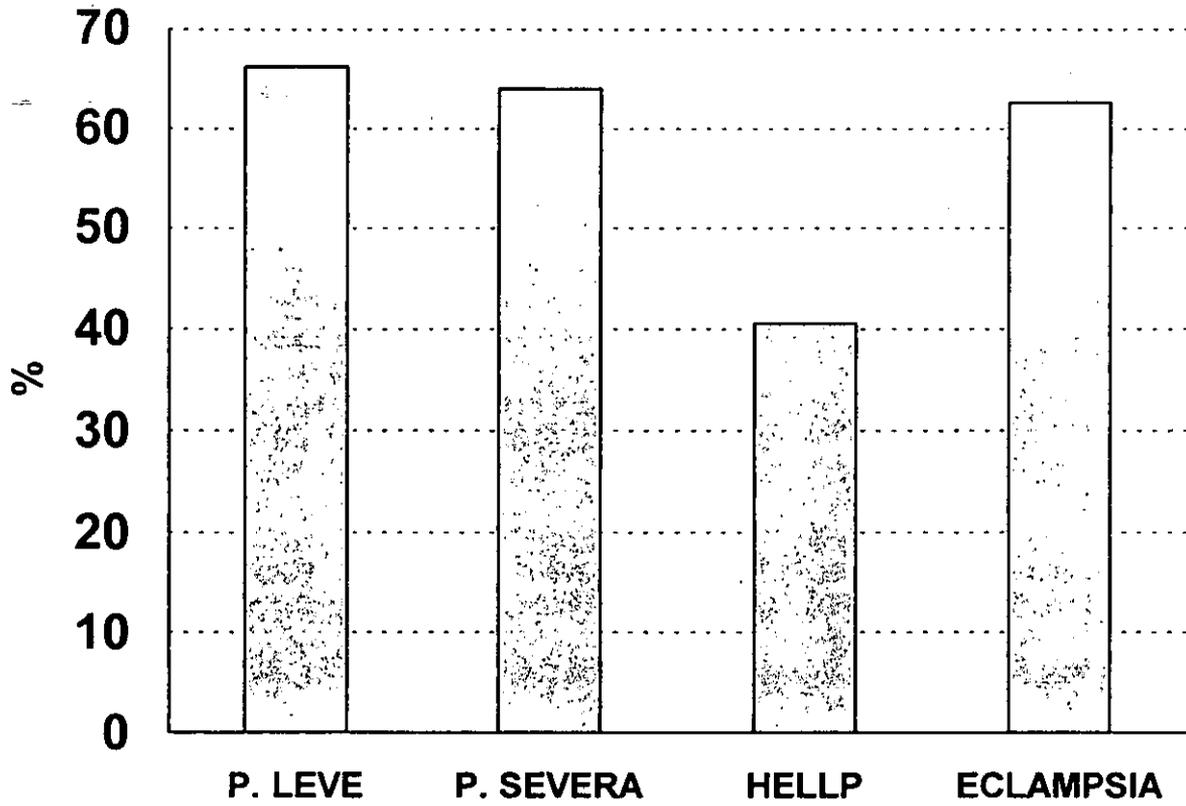
Gráfica 2.

FIBRONECTINA ED1 +



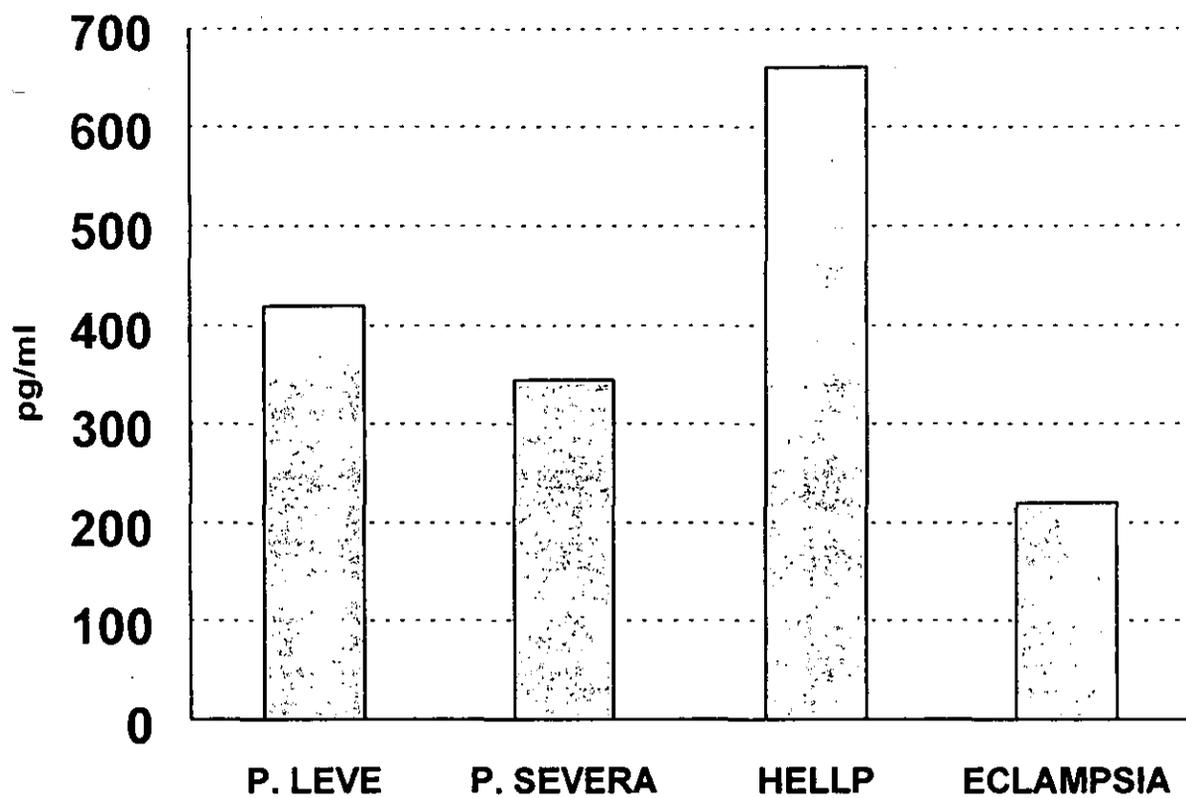
Gráfica 3.

ANTITROMBINA III

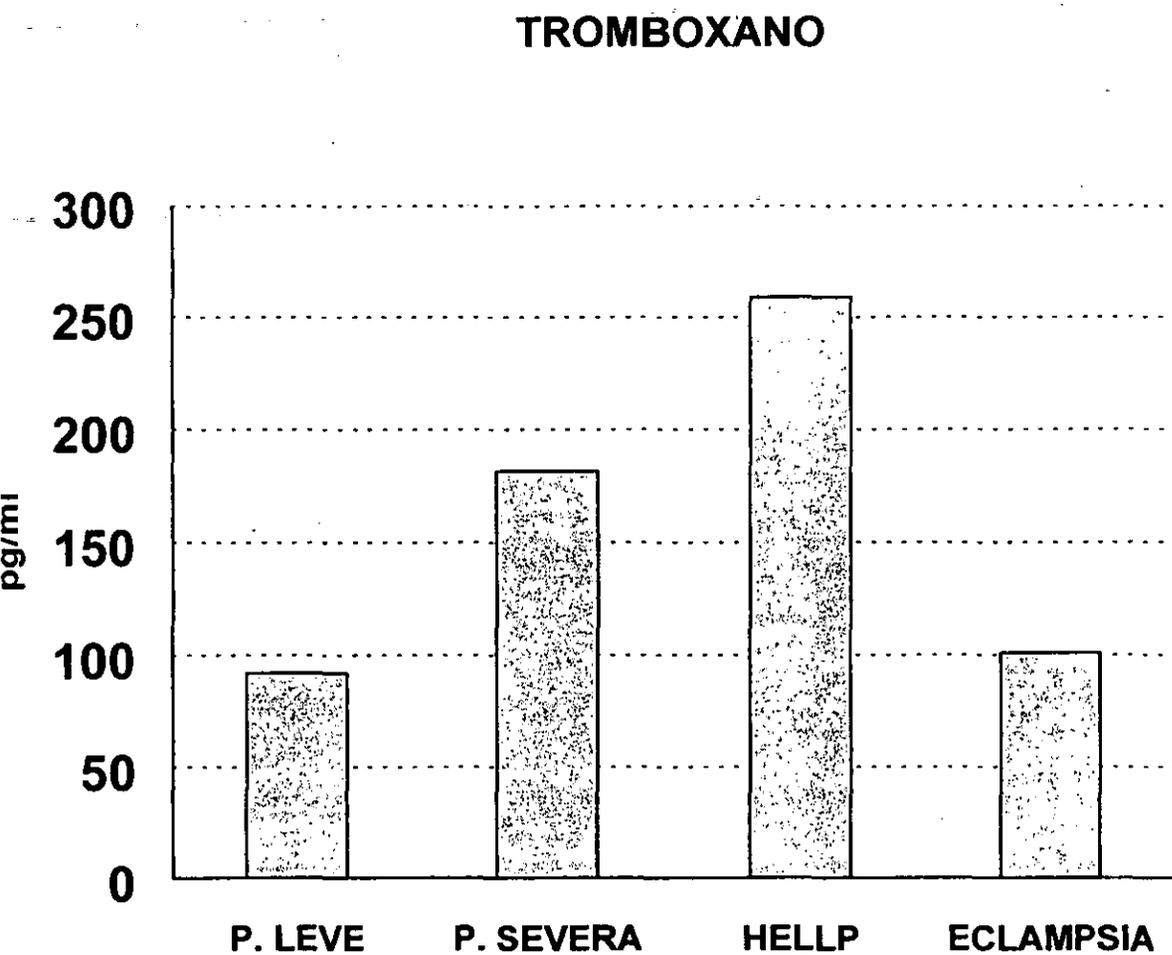


Gráfica 4.

PROSTACICLINA



Gráfica 5.



Gráfica 6.

PROSTACICLINA/TROMBOXANO

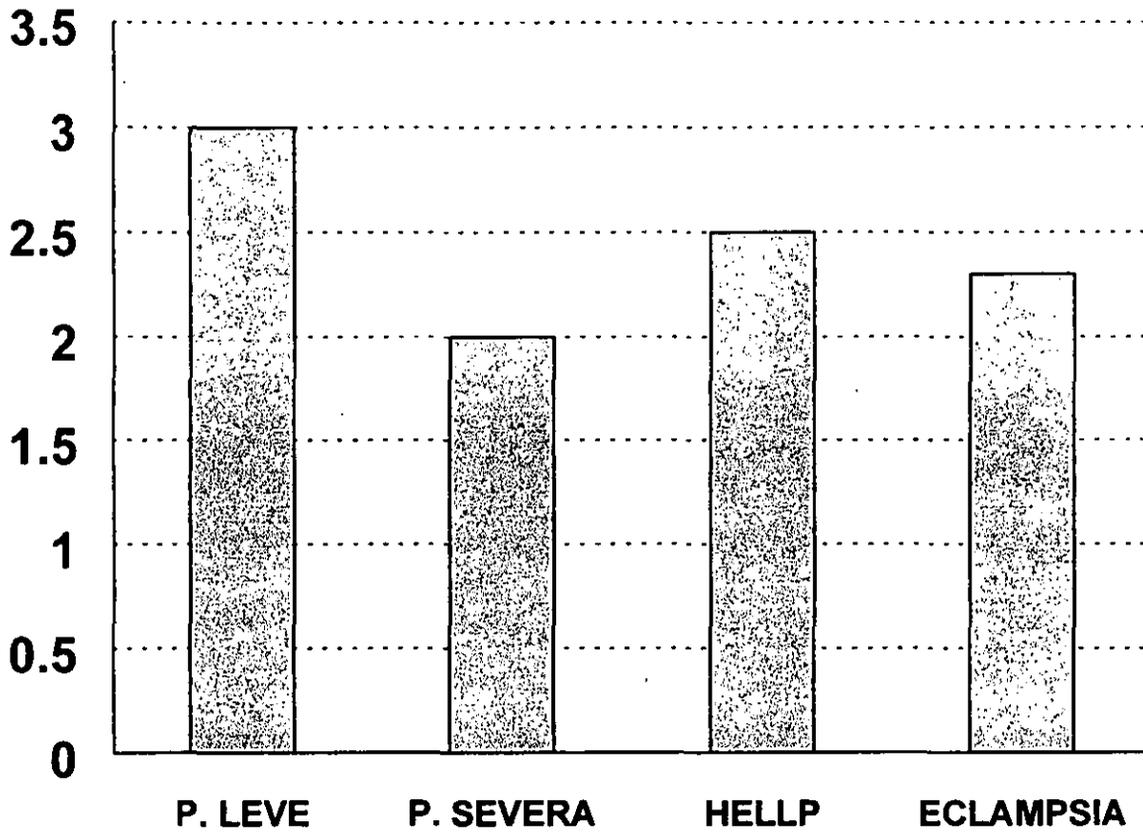
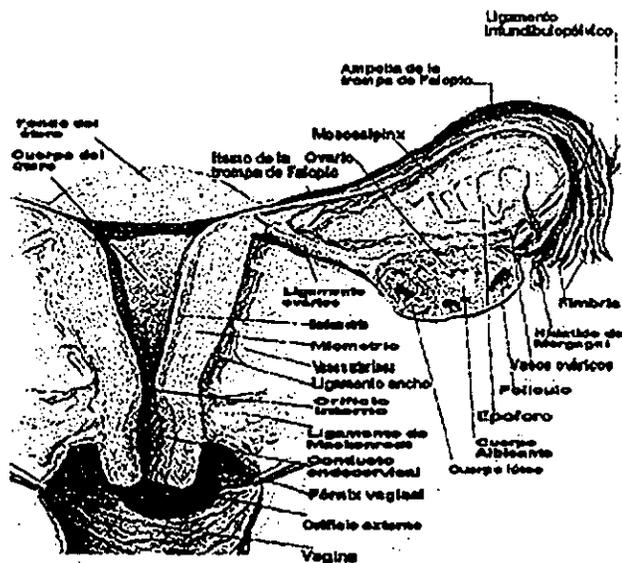
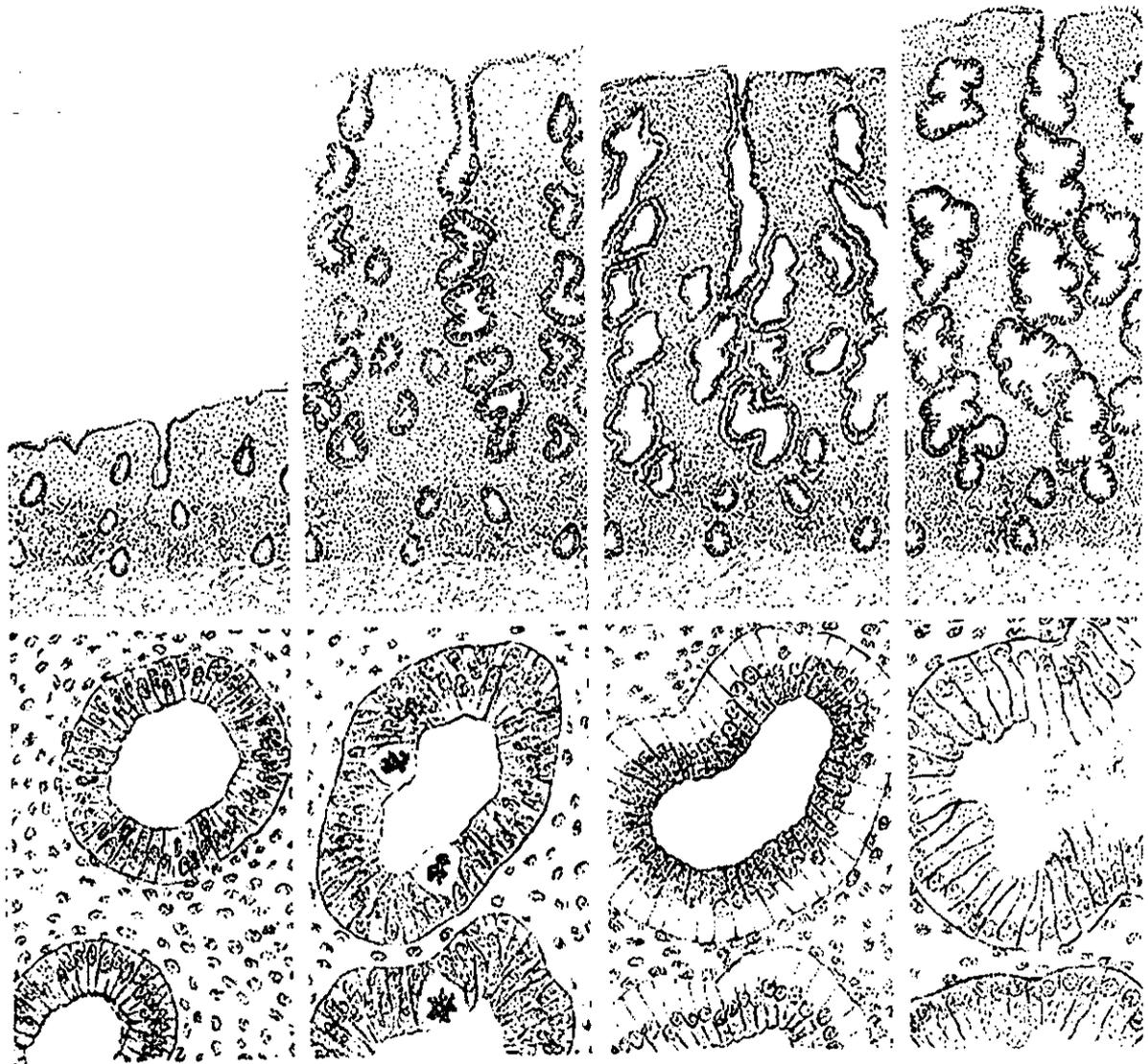


Figura 1. Aparato Genital Femenino.



Tomado de Netter FH. Colección Ciba de Ilustraciones Médicas Tomo II, 1993.

Figura 2. Cambios Histológicos de las Células del Endometrio en la Fase Proliferativa y Secretora de un Ciclo Menstrual Normal.



INICIO DE LA FASE PROLIFERATIVA

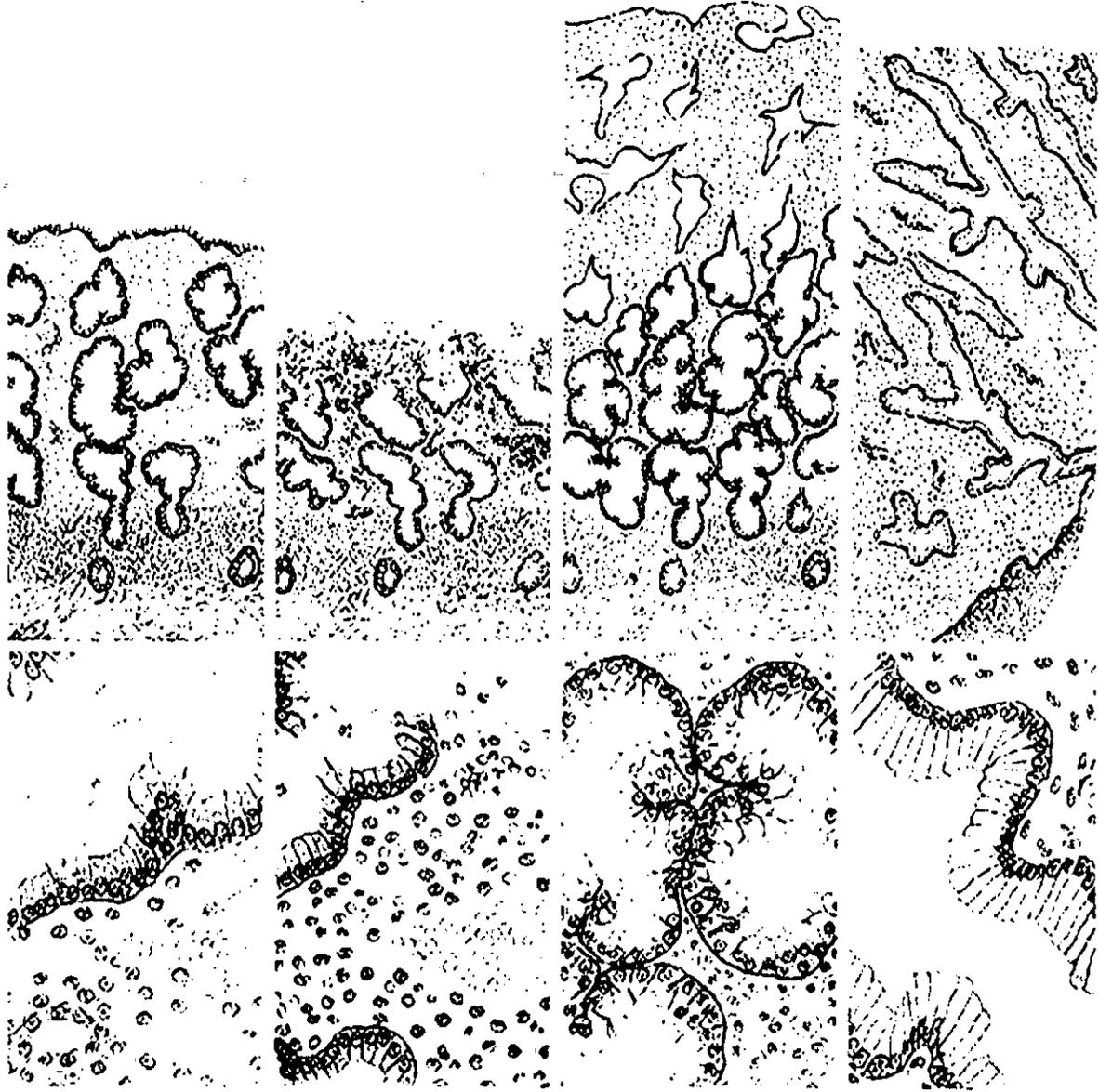
FINAL DE LA FASE PROLIFERATIVA

INICIO DE LA FASE SECRETORA

ESTADIO MEDIO DE LA FASE SECRETORA

Tomado de Netter FH. Colección Ciba de Ilustraciones Médicas Tomo II, 1993.

Figura 3. Cambios Histológicos de las Células del Endometrio al Final de un Ciclo Menstrual Normal y al Inicio del Embarazo.



**FINAL DE LA FASE
SECRETORA**

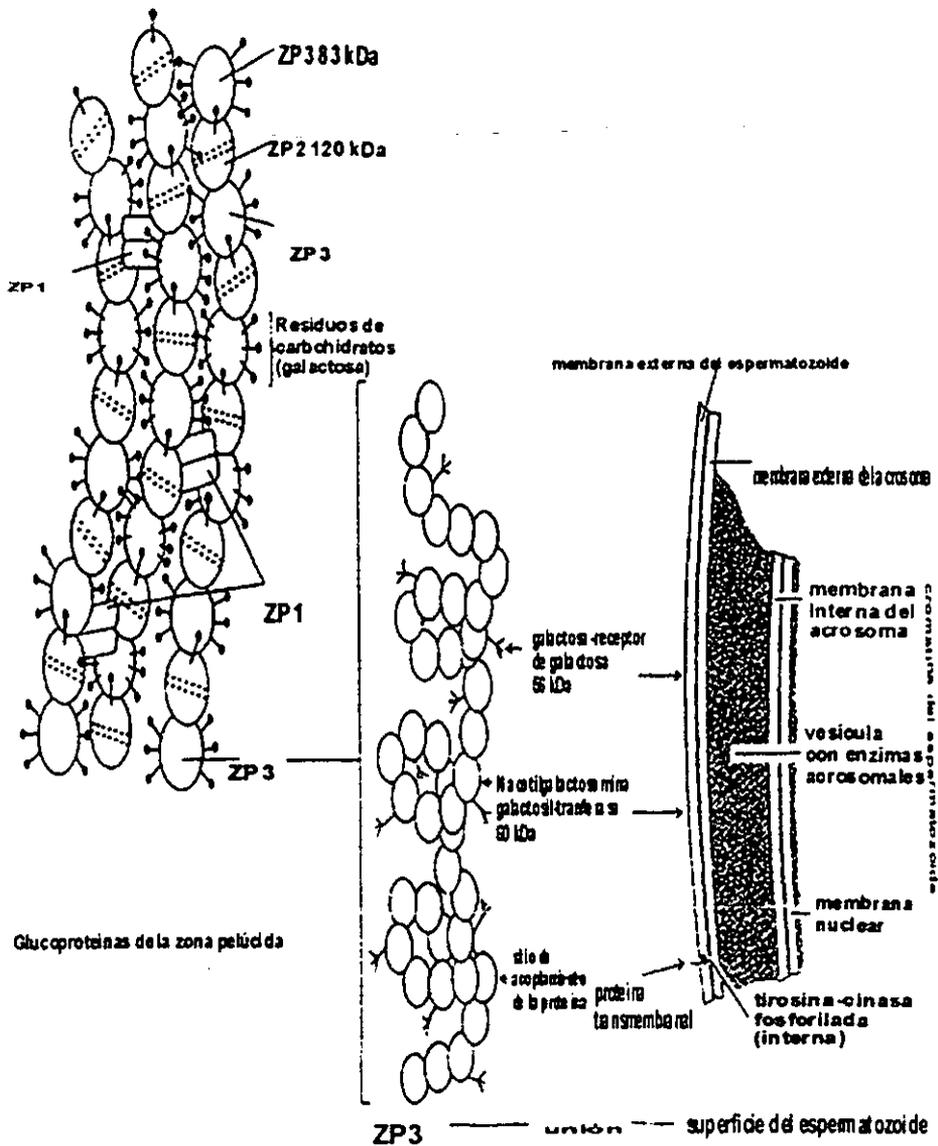
MENSTRUACIÓN

INICIO DEL EMBARAZO

CERVIX NORMAL

Tomado de Netter FH. Colección Ciba de Ilustraciones Médicas Tomo II, 1993.

Figura 4. Componentes de la Zona Pelúcida y de la Superficie del Espermatozoide que Intervienen en el Reconocimiento de las Gametas en los Mamíferos

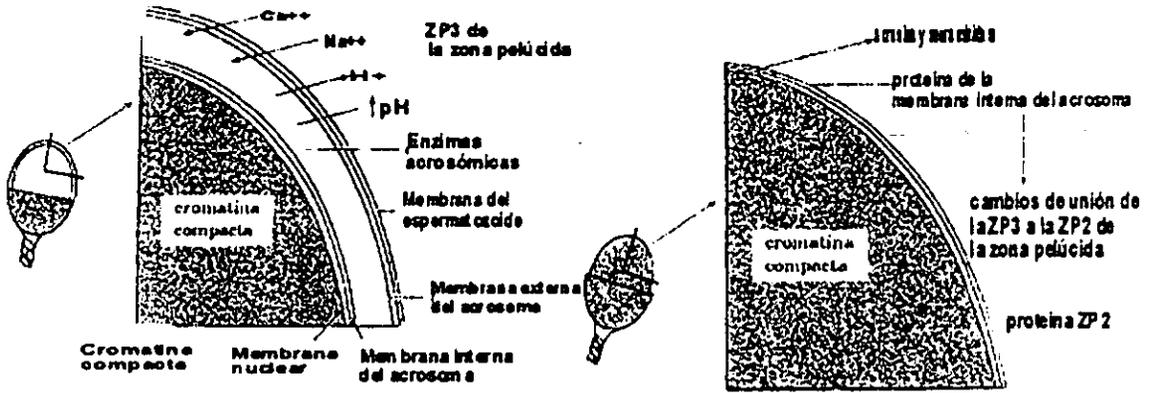


Tomado de Márquez OM. Biología del Desarrollo, UNAM, 1996

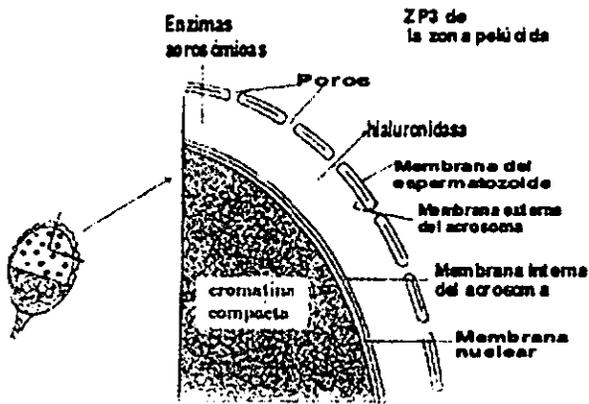
Figura 5. Reacción Acrosomal, Penetración del Espermatozoide al Espacio Perivitelino y Fusión de sus Membranas con la del Ovocito, en los Mamíferos.

3

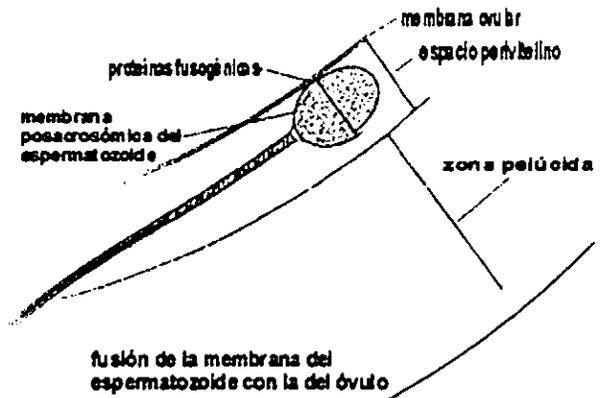
1



2

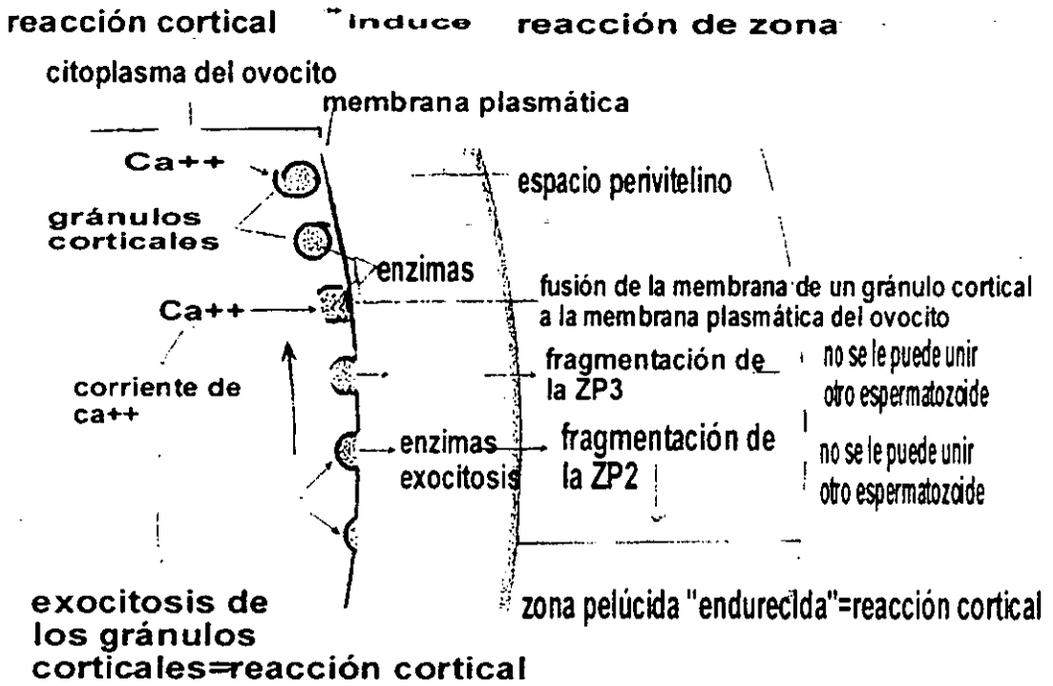


4



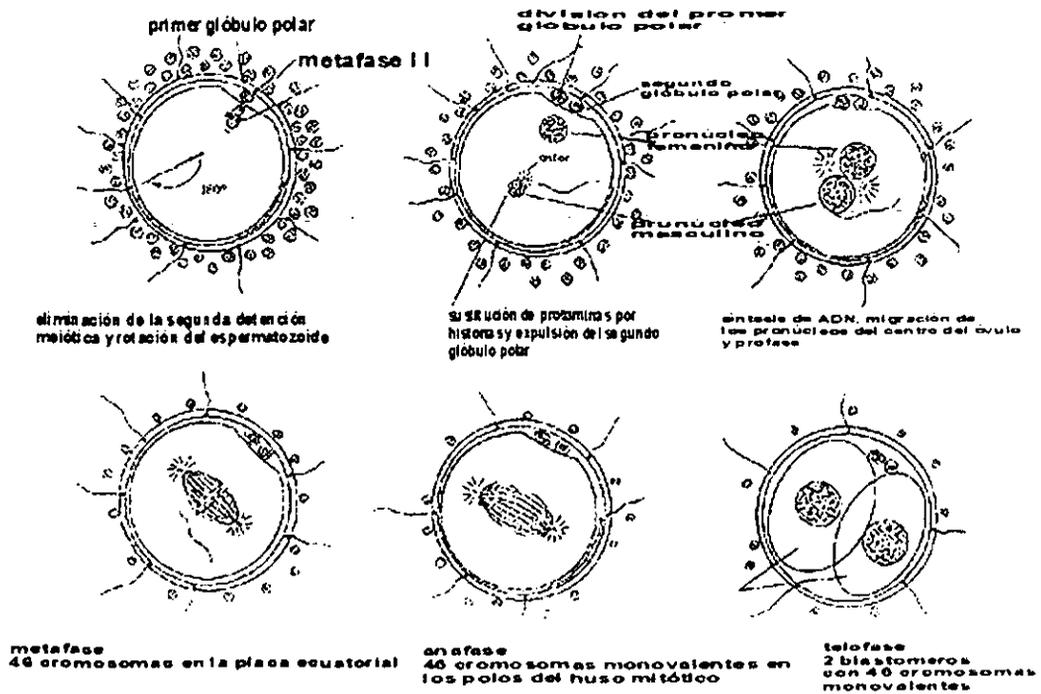
Tomado de Márquez OM. Biología del Desarrollo, UNAM, 1996

Figura 6. Reacción Cortical de Zona en un Ovocito de Mamífero.



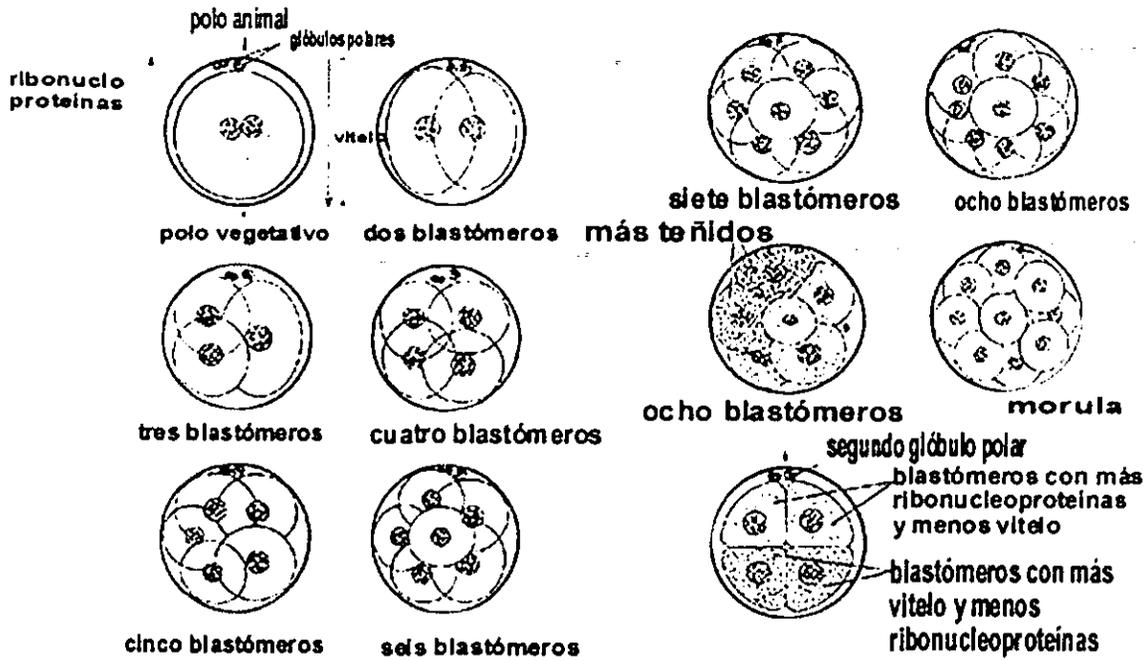
Tomado de Márquez OM. Biología del Desarrollo, UNAM, 1996

Figura 7. Fecundación de un Ovulo de Mamífero, División del Cigoto y Formación de los Dos Primeros Blastómeros.



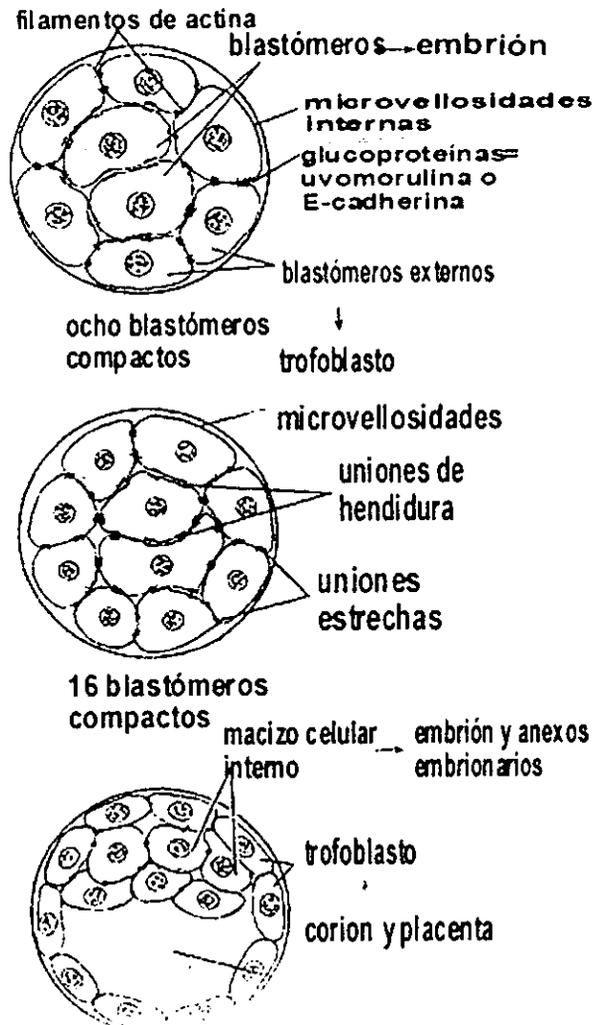
Tomado de Márquez OM. Biología del Desarrollo, UNAM, 1996

Figura 8. Segmentación del Huevo Humano.



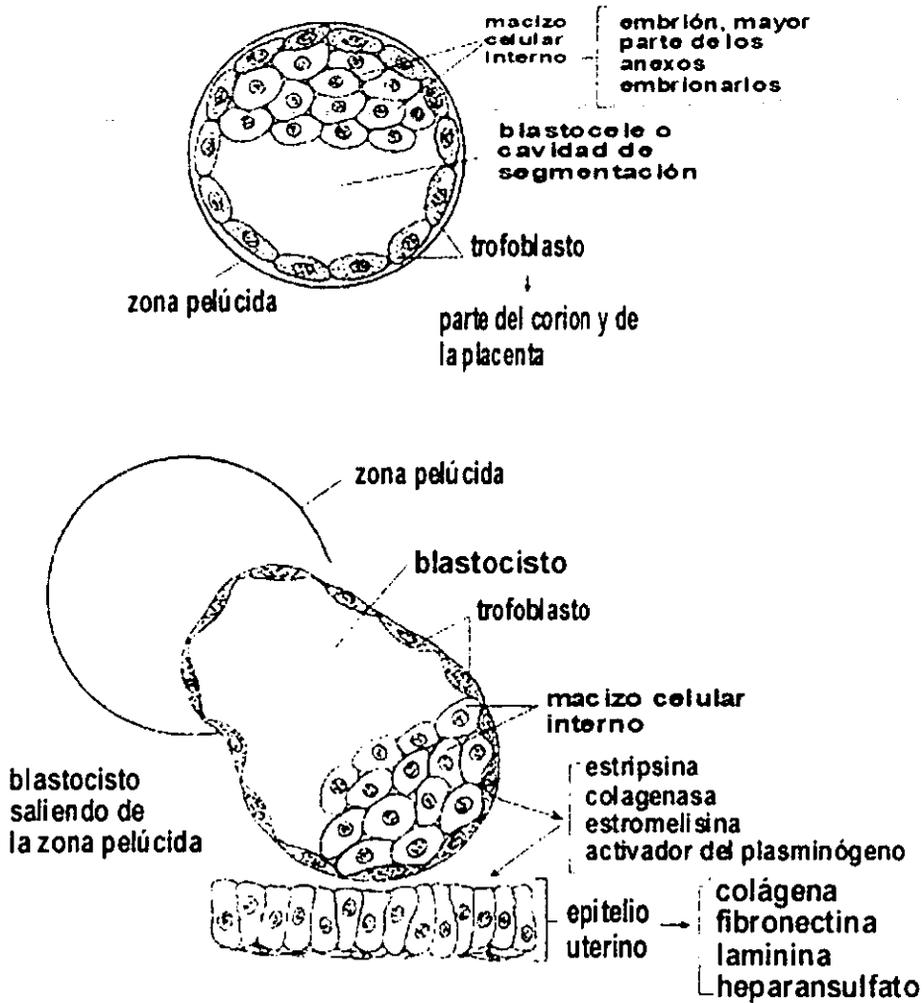
Tomado de Márquez OM. Biología del Desarrollo, UNAM, 1996

Figura 9. Formación del Blastocisto.



Tomado de Márquez OM. Biología del Desarrollo, UNAM, 1996

Figura 10. Blastulación Salida del Blastocisto de la Zona Pelúcida e Implantación.



Tomado de Márquez OM. Biología del Desarrollo, UNAM, 1996

Figura. 13 Interrelaciones de las Prostaglandinas con los Acidos Grasos Esenciales.

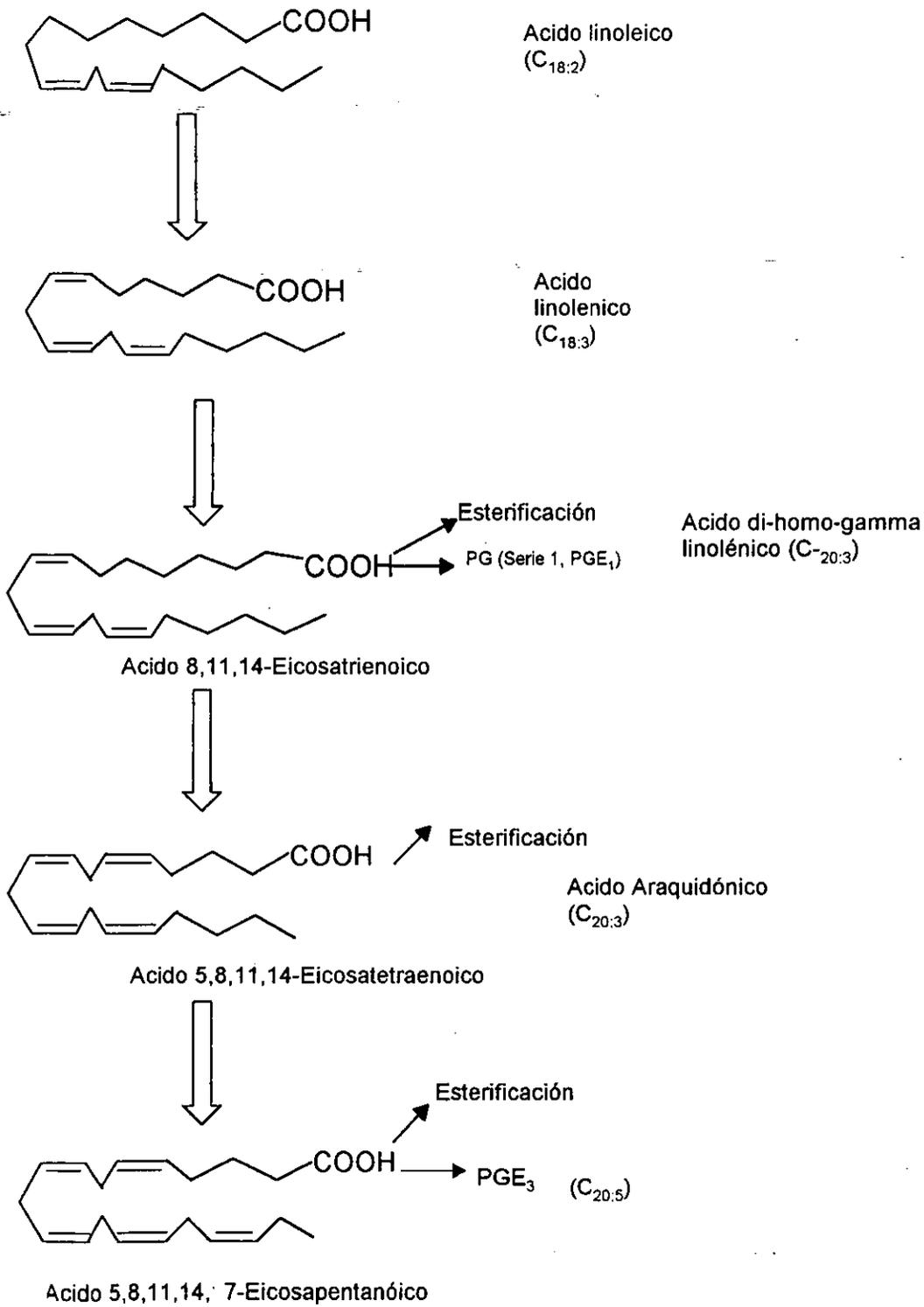


Figura. 14 Metabolismo del Acido Araquidónico.

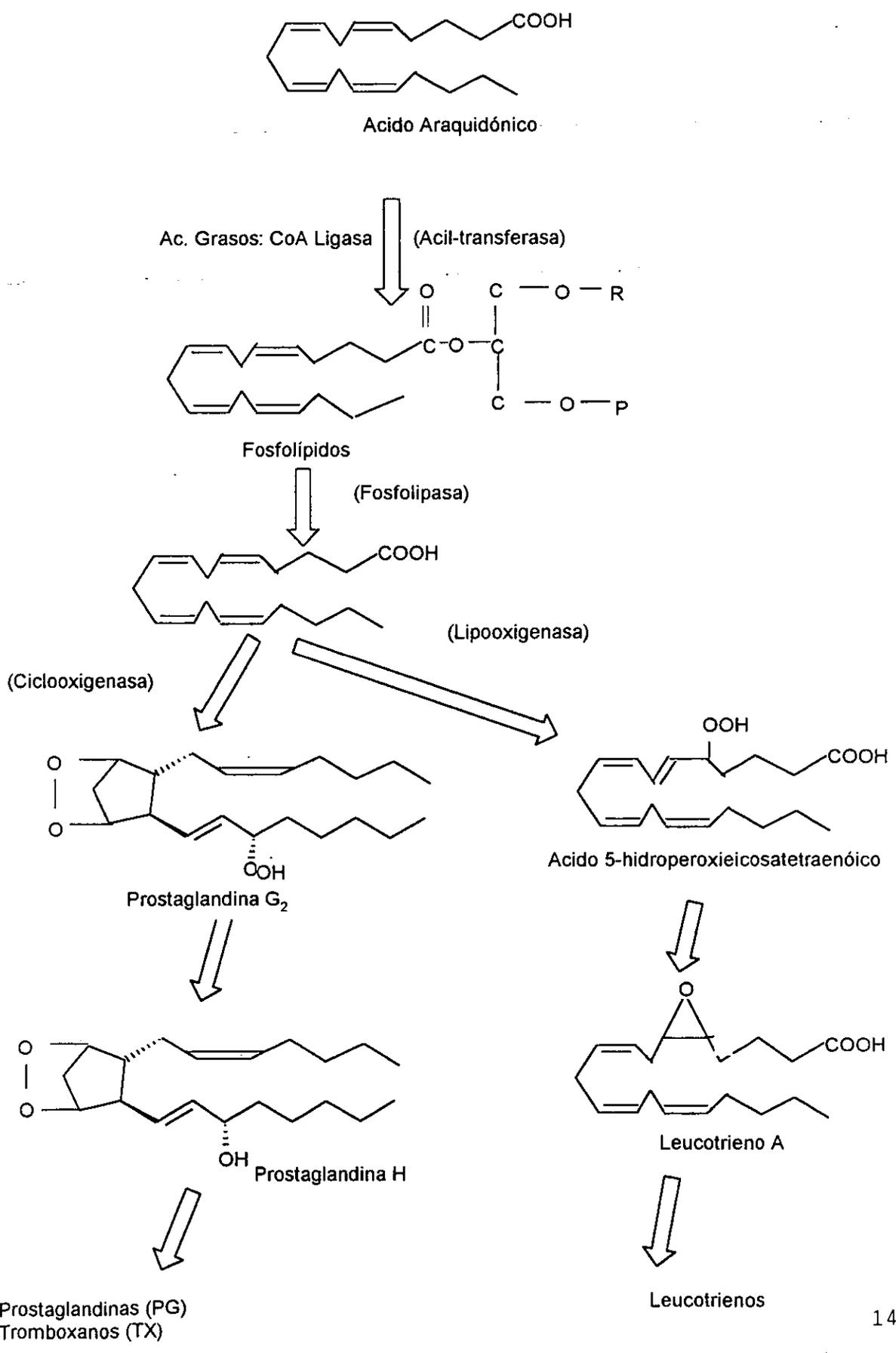


Figura. 15 Biosíntesis de las Prostaglandinas y Tromboxanos.

