



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11217

226

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"

PAPEL DE LA P-SELECTINA COMO MARCADOR DE REACTIVIDAD
ENDOTELIAL EN LA PREECLAMPSIA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD
DE GINECO OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. RUTH LILIANA REYES MARTÍNEZ



TUTOR ACADÉMICO:

DR. JOSÉ DANIEL SALAZAR-EXAIRE

CENTRO MEDICO LA RAZA
Hosp. de Gineco-Obstetricia
Jefe de Enseñanza e Investigación

MÉXICO, D.F.

ENERO 2002



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**PAPEL DE LA P-SELECTINA COMO MARCADOR
DE LA REACTIVIDAD ENDOTELIAL Y PLAQUETARIA
EN LA PREECLAMPSIA**

Investigador principal:

Dra. Ruth Liliana Reyes Martínez RIV de Gineco Obstetrcia
HGO No 3 "La Raza".

Asociados:

Dr. José Daniel Salazar Exaire (investigador asociado);
Unidad de investigación HECMN "La Raza"

Dr. José Guadalupe Cardona Chavez
Médico adscrito al servicio de Nefrología HECMN "La Raza"

Dr. Raúl González Alvarez (médico adscrito)
Servicio de Terapia Intensiva HGO CMN "La Raza"

Dr. Carlos Briones
Subjefatura de Enseñanza HGO CMN "La Raza"

Lugares de realización del Proyecto:

Servicio de nefrología HECMN LA RAZA
Servicio de Terapia Intensiva HGO CMN LA RAZA
Laboratorio de Inmunología HECMN LA RAZA

Domicilio del investigador principal:

Servicio de Nefrología HECMN LA RAZA
Seris y Zaachila, Col. La Raza, México, D.F.
Teléfono 57-24-59-00-Exts. 1503 y 1504

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

Dedico esta tesis a mis hijos Rodrigo Sebastián y Tania Sabrina que son la luz de mi vida y el motivo de realizar la especialidad, y agradezco el apoyo incondicional de mi madre que sin ella no estaría donde he llegado.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
ANTECEDENTES	4
OBJETIVO.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN..	22
CONCLUSIÓN.	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27

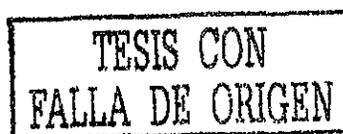
3

INTRODUCCION

La preeclampsia es una complicación común del embarazo y la causa más frecuente de mortalidad materno fetal, lo que se ve aunado a un crecimiento intrauterino retardado, con prematurez de los productos (1 y 2) La incidencia de preeclampsia es aproximadamente del 5% de todos los embarazos y dentro de su patología se ha propuesto –como característica general– la disfuncion endotelial, teniendo como consecuencia el aumento de la reactividad vascular y la activación de la cascada de coagulación (3,4 y 5)

Las selectinas, por su parte, son moléculas de adhesión que regulan la interaccion de los leucocitos, plaquetas y células endoteliales (6) Estas moléculas están involucradas en procesos de migracion leucocitaria, trafico de moléculas e inflamación Todos estos componentes son esenciales en la respuesta inmune (7) Además, los leucocitos circulantes se unen a las selectinas expresadas por el endotelio activado y, de este modo, la migracion leucocitaria tiene lugar

La P-Selectina, a su vez, es una proteina transmembranal, que se expresa en la superficie de plaquetas y células endoteliales activadas Es una proteína de adhesión para neutrófilos, monocitos y células T (8) y, aunque la P-Selectina soluble está presente en sujetos normales (9 y 10), se la encuentra elevada en pacientes con glomerulonefritis proliferativa (8), problemas tromboticos preeclampsia-eclampsia (11) y diabetes mellitus insulino-dependiente autoinmune (12)



Por otro lado, se ha podido demostrar que la P-selectina juega un papel antiinflamatorio, al inhibir la adhesión de neutrófilos activados a las células endoteliales. El motivo de este estudio fue investigar si los niveles de P-selectina tuvieran alguna relación con la preeclampsia, en relación con pacientes con embarazo normal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la preeclampsia, existe una disfunción vascular endotelial con elevada reactividad endotelial y plaquetaria, sin embargo, hasta la fecha no se cuenta con una prueba capaz de evaluar dicha actividad. En este sentido, consideramos que el estudio de la P-selectina soluble pudiera ayudarnos a obtener un parámetro fidedigno de la reactividad plaquetaria y endotelial, en mujeres con preeclampsia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL

Estudiar el papel de la P-selectina sobre la reactividad endotelial, en preeclampsia, en relación con pacientes con embarazo normal

Objetivos específicos

Detectar y cuantificar la P-selectina plasmática por el método de ELISA, en pacientes con preeclampsia, comparándola con la de mujeres con embarazo normal y con la misma edad gestacional

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HIPÓTESIS

La P-selectina plasmática es un indicador de la actividad endotelial, en la preeclampsia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

La preeclampsia define a aquellas pacientes que, después de la vigésima semana de embarazo, presentan presión arterial igual o mayor a 140/90 mm/Hg y proteinuria mayor a los 300 mg/L y que previamente hayan sido normotensas

Para efectos de este trabajo, se seleccionaron en forma aleatoria dos grupos de pacientes embarazadas uno, constituido por 30 pacientes portadoras de preeclampsia, y el otro, por 30 pacientes con embarazo normal y con la misma edad gestacional

A cada paciente se le realizó extracción de 10 ml de sangre periférica, para la determinación de la P-selectina plasmática por el método de ELISA (9 y 13)

Las muestras fueron centrifugadas inmediatamente a 2000 g durante 15 minutos, para posteriormente ser almacenadas en varias alícuotas a -70°C , hasta que se realizó el ensayo La técnica de ELISA fue la de Sandwich, empleando un kit Bender Med ELISA (Viena, Austria) El coeficiente de la variación intra-ensayo acusó un 6% y el coeficiente de variación inter-ensayo un 8% Las demás determinaciones se realizaron según métodos estándares, automatizados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TIPO DE ESTUDIO

Comparativo, prospectivo y transversal

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes portadoras de preeclampsia, que ingresen al Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Gineco Obstetricia del Centro Médico LA RAZA, I M S S , y pacientes con la misma edad gestacional y embarazo normal (grupo control), controladas en el mismo Servicio

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes portadoras de preeclampsia
- Pacientes con cuenta plaquetana mayor de 100,000 por mm³
- Pacientes con transaminasas normales
- Pacientes con DHL normal
- Pacientes con alteraciones del frotis de sangre periférica

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con algún defecto plaquetano, aparte de los provocados por la preeclampsia
- Pacientes con síndrome de HELLP
- Pacientes con transfusiones o plasmaféresis
- Pacientes con manejo de inhibidores de las prostaglandinas (analgésicos no esteroideos)
- Pacientes con terapia dialítica y/o antitrombótica

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que presenten, durante el período de seguimiento, cualesquiera de los mencionados criterios de exclusión

VARIABLES

Variable independiente

Concentración plasmática de la P-selectina en pacientes con embarazo normal y pacientes con preeclampsia

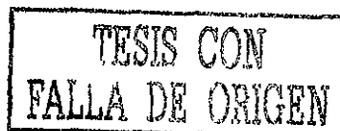
Variables dependientes

- BH completa, con cuenta de plaquetas
- Pruebas de función hepática completas
- Pruebas de coagulación completas

AMBITO GEOGRÁFICO

Area física

- Servicio de Terapia Intensiva, del Hospital de Gineco Obstetricia del Centro Médico La Raza, I M S S
- Servicio de Nefrología, del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, I M S S



RECURSOS MATERIALES

Se utilizarán las instalaciones y los equipos disponibles, de los Servicios de Gineco Obstetrcia, Nefrología e Inmunología, del HECMR

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron medias y desviaciones estándar *SD* utilizando la prueba de t student no pareada para las variables contables, y, para las no contables, se empleó la prueba Chi-cuadrada Como estadísticamente significativos, se aceptaron valores de p menores de 0.05 ($p < 0.05$)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Las características de los pacientes y los controles normales son dados en la Tabla 1. Hay que hacer notar que la variables estudiadas no tuvieron diferencias significativas fue la frecuencia de abortos en las mujeres con preeclampsia que en las con embarazo normal, por lo que estos resultados fueron graficados en la figura 1 donde se muestra el por ciento en mujeres con preeclampsia y embarazo normal.

Por otro lado, la concentración plasmática de P-selectina las pacientes tuvieron una diferencia significativamente mayor en las pacientes con preeclampsia en comparación con controles sanos y embarazo normal como se muestra en la figura 2

También es de hacer notar que los estudios de laboratorio relacionados con el perfil fibrinolítico y de la coagulación no tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos mientras que la P-selectina si lo tuvo lo que nos pudiera sugerir que sea un mejor indicador de la actividad endotelial que los parámetros convencionales rutinarios

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1 Valores de medias y desviaciones estandar de las pacientes con preeclampsia y sus controles.

	Embarazo normal N=30	Preeclampsia N=30
Edad Años	27.06±6.43	27.80±6.01
Gestas	2.20±1.47	1.87±.90
Partos	.83±1.34	.43±.73
Abortos	.13±.13	.17±.46
Cesareas	1.20±.80	1.23±.63
Peso del producto	2404.17±69	2236.17±779.04
Glucosa	95.80±24.16	121.93±68.99
Urea	16.01±6.21	30.60±35.85
Creatinina	.84±.14	.96±.17
Acido Urico	4.50±1.53	6.03±1.75
Proteinas totales	6.52±.69	5.97±.68
Albumina	4.02±.34	3.64±.49

Globulina	2.57±.55	2.32±.38
Bilirrubina directa	.24±.11	.27±.11
Bilirrubina Indirecta	.13±.12	.15±.10
Bilirrubina totales	.40±.14	.43±.18
AST	33.03±	37.90±18.10
ALT	15.60±21.66	22.43±22.71
ALP	118.38±66.08	170.00±70.79
LDL	114.43±35.75	172.83±47.80
Urean	7.44±2.86	10.87±4.44
Leucocitos mm3	9.15±2.85	12.45±14.15
Eritrocitos	4.68±.41	4.85±.47
Hemoglobina	12.28±1.39	12.45±1.34
Hematocrito	37.23±7.35	39.11±4.00
Volumen globular medio	82.11±4.25	80.41±7.34
CMh	26.54±2.38	25.61±2.54
CHCM	32.15±1.84	31.67±1.71
Plaquetas séricas	205200±57141.33	213267±70826.13
EGO	6.26±.71	6.07±.90
pH		
Densidad urinaria	1.0114±6.87	1.0138±8.60
Tiempo de trombina	10.54±.76	10.11±.92
Tiempo de tromboplastina	28.55±2.54	27.60±4.08
Fibrinógeno	564.66±106.74	495±122.39

Proteina P-selectina 366 ± 45
ng

695 ± 51.8

La P-Selectina en pacientes
sanas es de
 $246 \text{ng/dl} \pm 32.32$

4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

One Sample Test

Semanas						
SENA	12 164	2	000	14 5687	34 29	35 7005
proteolítico	15 722	29	000	20 1 7	45 27	20 37
PROL	3 302	1	000	4 7 7	27 2	22 3
GLUCOSA	21 716	21	000	45 6000	70 7 6	104 324
urea	4 675	21	000	7 7 7	1 22	1 7
UREA	4 6 8	21	000	5 8 0	1 8	1 24
creatinina	10 322	2	000	1 60	1 5	1 02
CREATIN	52 202	29	000	1 100	1 13	1 14
ácido	15 720	21	000	1 1 1	5 3	3 7
UREA 2	6 108	29	000	4 1 00	9 06	1 1 14
contenidos totales	47 364	21	000	1 7 7	5 7 4	2 7
PROL	1 302	1	000	2 1 1	2 24	1 1 1
glucosa	21 716	21	000	4 7 7	2 4	2 7
ALBUMINA	13 672	21	000	4 7 3	8 14	4 3 7
globulina	22 708	21	000	1 2 2	2 8	1 4 7
PROL	15 37	1	000	2 7 3	1 19	3 7
PROL	1 4	1	000	7 37	2 7 2	2 7
PROL	1 50	1	000	2 1 7	7 7	1 2 7
hemoglobina indirecta	7 644	29	000	1 500	1 19	3 7
HEMOGLOB	5 951	29	000	1 00	30 22	7 7
hemoglobinas	15 222	29	000	1 00	4 7 0	4 7
PROL	10 1 4	29	000	1 0 7	1 1 7	4 7
PROL	11 456	29	000	1 7 7	1 7	4 7
PROL	9 327	29	000	1 7 7	1 4 7	4 7
PROL	5 410	29	000	7 2 4	1 25	2 7
ALTO	2 943	29	000	15 6000	1 5025	12 58 2
PROL	15 104	29	000	1 1 0	4 7 7	15 7 0
PROL	3 211	29	000	1 5 100	1 7 16	4 7 2 4
PROL	19 304	29	000	1 2 2	1 4 7 0	0 7 7
PROL	21 124	29	000	4 4 7 7	1 7	1 7
PROL	1 302	1	000	1 7 7	1 7	2 7 0
PROL	14 44	29	000	1 4 7 0	3 7 15	5 0 7 0
LEUCOCITOS	4 7 19	29	000	12 1500	1 7 7	1 7 7 0
LEUCOS	7 7 70	29	000	9 15 0	3 7 52	1 2 4 7
LEUCOCITOS	59 449	29	000	4 9507	4 7 68	5 028 5
LEUCOS 2	62 138	29	000	4 68 7	4 334	4 340 0
HEMAGLOBINA	50 635	29	000	2 45 7	1 25 5	12 58 4 5
HEM	43 100	29	000	1 26 7	1 7 48 5	10 7 7 3
HEMATOCRITO	53 539	29	000	39 1103	37 5132	10 60 7 0
PROL	27 7 0	29	000	37 20 0	34 4 2	3 7 7 9
PROL	59 491	29	000	80 4 00	7 5 7 0	55 1 4 8

Lo marcado con el número 2 son pacientes control



One-Sample Test

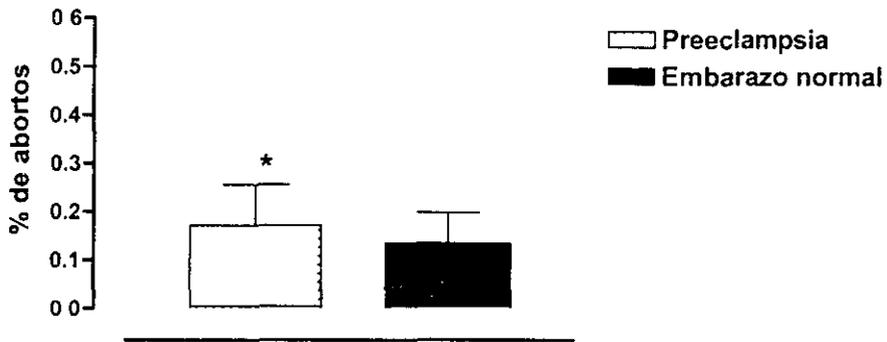
	Test Value = 0					
	t	df	Sig (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VGM2	105.735	29	.000	82.1167	80.5283	83.7050
CMH	55.170	29	.000	25.6100	24.6606	26.5594
CMH2	63.844	29	.000	26.5400	25.6479	27.4321
CHCM pg	101.002	29	.000	31.6767	31.0352	32.3181
CHCM2	95.619	29	.000	32.1533	31.4656	32.8411
plaquetas sericas	16.493	29	.000	213266.67	186820	239714
PLAQUET2	19.669	29	.000	205200.0	183853	226537
Examen general de orina	37.018	29	.000	6.07	5.73	6.40
P-2	47.909	29	.000	5.2667	5.9993	5.5340
densidad urinaria	645.682	29	.000	1.01380	1.01059	1.01701
DENS CA2	806.254	29	.000	1.0114	1.0088	1.0139
TIEMPO DE TROMBINA	59.607	29	.000	10.1133	9.7663	10.4603
TP2	75.294	29	.000	10.5467	10.2602	10.8331
TIEMPO DE TROMBOPLASTIN A	37.025	29	.000	27.6017	26.0770	29.1263
TPT2	61.526	29	.000	28.5533	27.5042	29.5026
FIBRINOGENO	22.159	29	.000	495.17	449.46	540.97
FIBRINO2	28.972	29	.000	564.6667	524.8056	604.5277

Lo marcado con el número 2 son pacientes control

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 1

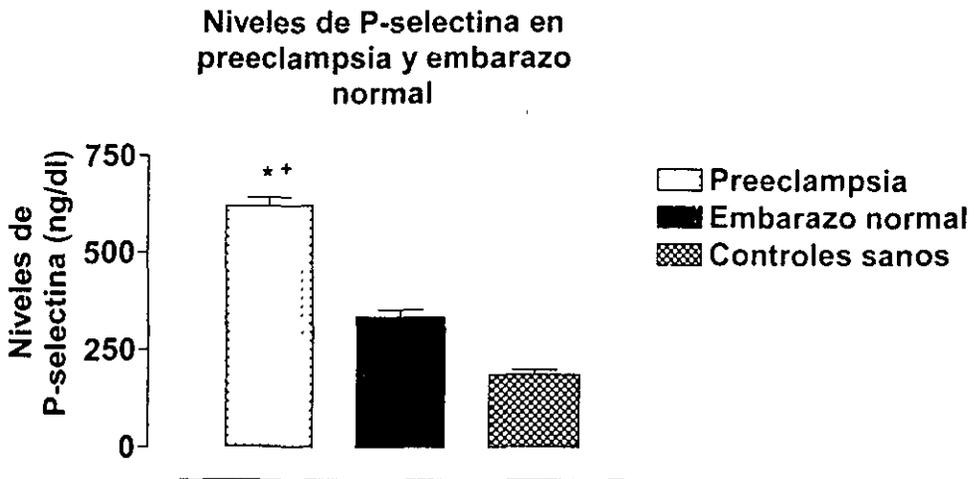
Porcentaje de abortos entre preeclampsia y embarazo normal



*p < 0.042

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2



* $p < 0.0001$ preeclampsia vs embarazo normal
+ $p < 0.001$ preeclampsia vs controles sanos

FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

La preeclampsia es una complicación del embarazo que puede tener complicaciones serias para la madre y el feto (4) Esta enfermedad afecta aproximadamente al 5% de las mujeres embarazadas y es la causa más común de muerte materna en nuestro país

La causa precisa de la preeclampsia es aun desconocida, pero cada vez existen mayores evidencias de que las plaquetas juegan un papel preponderante en la patogénesis de esta enfermedad (5)

Las características histológicas del lecho placentario, en aquellas pacientes con preeclampsia, muestran invasión del trofoblasto, con aterosclerosis aguda de las arterias espirales. Las plaquetas, por su parte, pueden ser activadas por daño del endotelio, en la circulación sistémica o en la circulación placentaria

Algunos investigadores consideran al embarazo como un estado compensado de consumo plaquetario elevado, mientras que en la preeclampsia este estado queda descompensado, habiendo mayor consumo plaquetario llegando a los extremos, tal como ocurre en el síndrome de HELLP (hemólisis, elevadas las enzimas hepáticas y baja concentración plaquetaria)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las selectinas E, S y L pertenecen a la familia de las moléculas de adhesión (14), encontrándose la E-selectina expresada en las endoteliales activadas (15)

La P-selectina, a su vez, está constitutivamente sintetizada y almacenada dentro de los gránulos alfa de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Plade de las células endoteliales, siendo redistribuida en las membranas plasmáticas bajo estimulación celular (16), mientras que la L-selectina se expresa en la superficie de muchos leucocitos (17) El motivo de que las selectinas solo se expresen en células activadas, se debe a que las formas solubles de estas proteínas pueden ser usadas como marcadores de actividad endotelial, en especial la P-selectina (18)

El principal papel de las selectinas está fuertemente relacionado con la respuesta inmunológica, en donde la regulación del tráfico y la migración de los leucocitos (19), en particular la P-selectina, tiene funciones específicas en la inflamación y hemostáticas de las plaquetas. Del lado de la inflamación, las células endoteliales se ven sometidas a estimulación repetida y prolongada por muchos mediadores químicos, lo que produce sobreexpresión de moléculas de P-selectina sobre la superficie endotelial, la cual es aumentada mediante la trombina, molécula unida al complejo trombina-anti-trombina III en el estado pretrombótico de preeclampsia asociada a abortos (19)

La lesión endotelial es común en todas las características patológicas de la preeclampsia. La activación de los neutrófilos se asocia también a la patofisiología de la preeclampsia, en donde estos requieren pegarse y migrar a

través del endotelio (20) Esta vía ocurre por la interacción de las moléculas de adhesión del endotelio y receptores de superficie de los neutrófilos. Bajo esta activación, los gránulos de los neutrófilos son liberados y así son capaces de producir daño vascular.

En este estudio, encontramos que la concentración de P-selectina fue significativamente más alta en pacientes preeclámpticas que en pacientes con embarazo normal. Otro hallazgo importante, es que la presencia de abortos fue significativamente más alta en pacientes preeclámpticas que en aquellas con embarazo normal.

Konijnenberg y cols (21) y Halim y cols (22) han demostrado niveles altos de P-selectina en preeclampsia, en tanto Clark y cols (23) demostraron que la migración de neutrófilos, en el endotelio, requirió de la expresión de P-selectina y liberación de factor activador de plaquetas del endotelio. Por su parte, Krauss y cols (20) detectaron niveles plasmáticos de moléculas de adhesión intercelular-1 y moléculas de adhesión vascular-1, con E-selectina significativamente más alta en mujeres preeclámpticas, comparadas con mujeres con embarazo normal (24).

La función de las selectinas parece estar controlada en gran parte por su presencia o ausencia de las superficies celulares y éstas pudieran estar involucradas en la respuesta inflamatoria, ya que se ha podido demostrar niveles altos de P-selectina en enfermedad coronaria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Behçet (19 y 25).

Aunque las selectinas parecieran estar asociadas a la presencia de abortos frecuentes, en pacientes con preeclampsia, nosotros sugerimos que la P-selectina elevada que muestran estas pacientes es una consecuencia no específica de lesión endotelial (la cual es común en la preeclampsia) y no precisamente la causa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSION

La preeclampsia es un fenómeno de reactividad endotelial del embarazo, secundario a una respuesta inflamatoria primaria. Los niveles de P-selectina, en preeclampsia, tienen un potencial significado como marcador de reactividad endotelial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1 Crocker IP, Wellings RP, Hayman RG, Fletcher J, Baker PN The role of the endogenous anti-inflammatory compound gravidin in pre-eclampsia Am J Obstet Gynecol 1998, 179 1305-1311
- 2 Haeger M, Unander M, Norder-Hansson B, Tylman M, Bengtsson A Complement, neutrophil, and macrophage activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count Obstet Gynecol 1992, 79 19-26
- 3 Crouch SP, Crocker IP, Fletcher J The effect of pregnancy on polymorphonuclear leukocyte function J Immunol 1995, 155 5436-5443
- 4 Roberts, J M , Redman, C W , Pre-eclampsia more than pregnancy-induced hypertension, Lancet 1993,341 1447-1451
- 5 Greer, I A , Dawes, J , Johnson, T , A Neutrophil activation is confined to the maternal circulation in pregnancy-induced by hypertension, Obstet Gynaecol 1991,78:28-32
- 6 Gearing, A J , Hemingway, I., Pigott, R Soluble forms of adhesion molecules, E-selectin, ICAM-I and VCAM-I: pathological significance, Ann. N J Acad Sci 1992,667 324-331



- 7 Djurovic, S , Schjetlein, R , Wisloff, F Increased levels of intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecules in pre-eclampsia, Br J Obstet Gynaecol 1997,104 466-470
- 8 Rosenkranz AR, Mendrick DL, Cotran RS, Mayadas TN P-selectin deficiency exacerbates experimental glomerulonephritis a protective role for endothelial P-selectin in inflammation J Clin Invest 1999, 103 649-659
- 9 Dunlop LC et al Characterization of GMP-140 (P-selectin) as a circulating plasma protein J Exp Med 1992, 175 1147-1150
- 10 Katayama M et al Soluble P-selectin is present in normal circulation and its plasma level is elevated in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome Br J Haematol 1993, 84 702-710
- 11 Furie B, Furie BC The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes role of P-selectin and the P-selectin ligand PSLG-1 Thromb Haemost 1995, 74 224-227
- 12 Jilma B et al Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus Thromb Haemost 1996, 76 328-332
- 13 Bertozzi CR, Singer MS, Rosen SD An ELISA for selectins based on binding to a physiological ligand J Immunol Meth 1997,203 157-165

- 14 Higgins, J R , Papayiann, A , Brady, H R Circulating vascular cell adhesion molecule- 1 in pre-eclampsia, gestational hypertension, and normal pregnancy Evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in pre-eclampsia, J Obstet Gynecol 1998,179 464-469
- 15 Newman, W , Beall, L D , Cargan, C W Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock, J Immunol 1993,150 644-654
- 16 Blann, A D , Lip, GHY, Hypothesis is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? Atherosclerosis 1997,128 135-138
- 17 Scyeiffenbaum, B , Spertin, O , Teodder, T F , Soluble L-selectin is present in human plasma at high levels and retains functional activity, J Cell Biol 1992,119 229-238
- 18 Kamada, H , Morita I , Handa M Re-expression of functional P-selectin molecules on the endothelial cell surface by repeated stimulation with thrombin, Bl J Haematol 1997,97 348-355
- 19 Ginsberg, M H , Gonzalez, F D , Regulation of cell adhesion events through adhesion receptors, in Koopman Arthritis and Allied Conditions, 13th eds, pp 479-490 Williams & Wilkins (1997)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 20 Krauss, T , Kuhn, W , Lakoma, C , Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia, Am J Obstet Gynecol 1997,177 443-449.
- 21 Konijnenberg, A , Stokkers, E W , van der Post, J A , Sturk, A , Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy. enhanced expression of cell adhesion molecules ,Am J Obstet Gynecol 1997,176 461-469.
- 22 Halim, A , Kanayama, N , el Maradny, E , Plasma P selectin (GMP-140) and glycofalin are elevated in pre-eclampsia and eclampsia their significances Am J Obstet Gynecol 1996,174 272-277
- 23 Clark, P , Boswell F , Greer, I A , The neutrophil and preeclampsia Semin Reprod Endocrinol 1998,16 57-64
- 24 Haznedaroglu, Karaaslan, Y , Buyukalk, Y Selectin adhesion molecules in Behget's disease. Ann Rheum Dis 1999,58 151-154
- 25 Price, D T , Loscalzo, J , Cellular adhesion molecules and atherogenesis, Am J Med 1999,107 85-97

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Datos de pacientes

NOMBRE.

EDAD:

AFILIACION

GESTAS: _____ PARTOS _____ ABORTOS: _____ CESAREAS _____.

SEMANAS DE GESTACION _____ FUR _____ DIA Qx _____

PESO DEL PRODUCTO _____ HALLAZGOS RELEVANTES. _____

LABORATORIO.

GLUCOSA _____, UREA _____ CREATININA _____ A URICO _____

PROT TOT _____ ALBUMINA _____ GLOBULINA _____ BILI D _____

BILI I _____ BILI T _____ AST _____ ALT _____ ALP _____

LDL _____ UREAN _____.

LEUCOS _____ ERITROS _____ Hb _____

Hto _____ VGM _____ CMh _____ CHCM _____ pg.

PLAQUETAS _____.

EGO. Ph _____ Densidad _____ Proteinas _____ Leucos _____

TP _____ TPT _____ FIBRINOGENO _____.

ALGUN TRATAMIENTO PREVIO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN