

11217



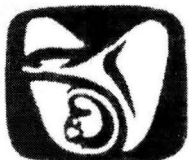
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN MEDICINA REPRODUCTIVA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA "LUIS CASTELAZO AYALA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

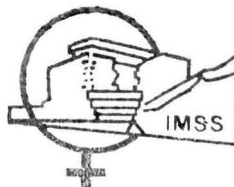
**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DEL FACTOR DE
CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR Y SU
CORRELACIÓN CON EL ESTRADIOL SÉRICO EN MUJERES CON
PREECLAMPSIA SEVERA CON RESPECTO A MUJERES CON
EMBARAZOS NORMALES.**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PRESENTA
LUZ DEL CARMEN FLORES MÁRQUEZ

TUTOR: M. en C. JUAN CARLOS MARTÍNEZ CHÉQUER



MÉXICO, D.F.



2004

**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS**



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
“ LUIS CASTELAZO AYALA ”**

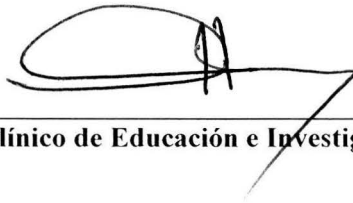
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR (VEGF) Y SU CORRELACIÓN CON EL ESTRADIOL SÉRICO EN MUJERES CON PREECLAMPSIA SEVERA CON RESPECTO A MUJERES CON EMBARAZOS NORMALES.

Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente



Director y titular del curso

Dr. Gilberto Tena Alavez



Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer



Tutor e investigador médico adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

INDICE

Resumen	4
Introducción	5
Planteamiento del problema	10
Hipótesis	11
Objetivo	12
Material y métodos	13
Resultados	14
Discusión	15
Conclusiones	17
Bibliografía	18
Tablas	21
Gráficas	22
Anexos	24

RESUMEN

Objetivos: Comparar las concentraciones séricas de VEGF entre mujeres con preeclampsia severa y con embarazos normales y evaluar su correlación con el estradiol (E₂) sérico.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, transversal y comparativo, con un muestreo no aleatorio de casos consecutivos. Se formaron dos grupos: 1) preeclampsia severa (n=15) y 2) embarazos sin alteraciones (n=15) que se parearon en base a las edades cronológica y gestacional e interrupción por cesárea. El tamaño de la muestra se obtuvo mediante un estudio piloto y una fórmula para comparación de medias. A todas las pacientes se les tomó una muestra sanguínea antes de la interrupción del embarazo. El VEGF se determinó por la técnica de ELISA y el E₂ por la técnica de RIA. En el análisis estadístico se utilizaron la prueba U de Mann-Whitney y el coeficiente de correlación de rangos de Spearman.

Resultados: Las concentraciones de VEGF en la preeclampsia severa fueron de 175(108-371) y en el embarazo normal de 91(20-183) pg/mL, ($p < 0.0001$); y las de E₂ fueron de 5471(977-8972) y 8043 (2641-9861) pmol/mL, ($p < 0.006$); respectivamente. Las correlaciones entre las concentraciones de VEGF y E₂ fueron: en la preeclampsia severa ($r = -.025; p < .930$) y en los embarazos normales ($r = .450; p < .092$).

Conclusiones: Se demostró que las concentraciones de VEGF fueron mayores en la preeclampsia severa, y que las de E₂ fueron mayores en los embarazos normales. En ningún caso existió una correlación significativa entre las concentraciones de E₂ y las de VEGF. Lo anterior sugiere que en la preeclampsia severa la angiogénesis se induce como un mecanismo compensatorio, siendo probablemente la hipoxia quién condicione dicho proceso ya que se evidencia clínicamente en dicha entidad; y, toda vez que los resultados de este estudio no permitieron demostrar una correlación significativa entre el E₂ y la angiogénesis en la preeclampsia, caso contrario al del embarazo normal donde se apreció una tendencia estadística entre ambos. Lo que permite suponer que la angiogénesis se induce en el embarazo por acción del estradiol mientras que en la preeclampsia severa se induce por la hipoxia.

Palabras clave: Angiogénesis, preeclampsia severa, VEGF, estradiol.

INTRODUCCION

El embarazo induce diversas modificaciones sobre el organismo materno entre las que destacan las anatómicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, con la finalidad de proteger a la madre de los riesgos impuestos por el mismo y el parto, así como también para facilitar la transferencia de gases y nutrientes hacia el feto, todo ello es posible gracias a la presencia y participación de la placenta (1). A pesar de su naturaleza transitoria, la placenta actúa como un órgano endocrino productor de una enorme variedad de sustancias: hormonas esteroideas, glucoproteínas, polipéptidos, péptidos similares a los factores liberadores de hormonas, péptidos opioides, factores de crecimiento tisular y muchas más, constituyendo la principal fuente fetal de precursores metabólicos. Durante su desarrollo la placenta presenta diferenciación, invasividad y proliferación celular (2-4) en respuesta a la acción de sustancias bioactivas como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento-1 similar a la insulina (IGF-1), factor de transformación del crecimiento alfa ($TGF\alpha$), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), moléculas de adhesión y sus receptores, quienes mediante mecanismos endocrinos, paracrinos/autocrinos y neurales fomentan la producción de otras hormonas placentarias como la hormona gonadotropina coriónica (hCG), el lactógeno placentario (hPL), esteroides y prostaglandinas (5). A su vez, dichas sustancias bioactivas son *reguladas por la acción de los estrógenos* (6).

La invasividad celular de la placenta se manifiesta durante las primeras 2 semanas posteriores a la fecundación, culminando con la formación del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto (7-9). Al mismo tiempo, diferenciaciones en el mesodermo conforman una enorme red de conductos venosos arterio-capilares denominados vellosidades que cuentan con una circulación interna determinada por el corazón del feto y una circulación externa que depende de la madre (10). Esta red queda establecida a los 20 días posfecundación y su posterior desarrollo incluye la invasión del citotrofoblasto por el sincitiotrofoblasto. El desarrollo normal de las arterias uteroplacentarias depende de dos tipos de invasión extratrofoblástica, el primero ocurre con la invasión de la decidua y el miometrio por el trofoblasto del estroma lo que origina las células gigantes del lecho placentario (11), y el segundo cuando el trofoblasto endovascular emigra hacia las arterias espirales y las transforma en uteroplacentarias. Esta última se lleva a cabo en dos "ondas":

la primera concluye a la 10ª semana de gestación y la segunda inicia entre las 14 y 16 para finalizar cuatro semanas después (12). Durante la segunda migración trofoblástica se produce una dilatación de las arterias espirales, lo que permite la transformación de un sistema de alta resistencia a uno de baja resistencia cuya finalidad es facilitar el máximo intercambio de nutrimentos y gases entre la madre y el feto (13). No obstante en algunos padecimientos como la *preeclampsia* se encuentra una *limitada invasión del trofoblasto* dentro de la porción miometrial de las arterias espirales lo que condiciona una mala adaptación vascular uteroplacentaria y por consiguiente una falla en el desarrollo adaptativo de la placenta (14). Esta grave complicación del embarazo se describe histológicamente con degeneración sincicial, congestión de los espacios intervillosos, degeneración y trombosis de las arteriolas de la decidua e infartos rojos (15). Tales lesiones son consecuencia de la disminución en el flujo sanguíneo proveniente de la madre y su intensidad depende del tiempo de ocurrencia, duración y gravedad de las manifestaciones clínicas. Es un síndrome específico del embarazo y constituye una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal (16) afectando del 3-5% de todos los embarazos (17). En México su frecuencia oscila alrededor del 8% (18) y representa una tasa de muerte materna de 13.3 por 100 000 nacidos vivos (19), lo que equivale a una frecuencia del 36% de la mortalidad materna. El 45% de los casos se presenta entre las 28 y 36 semanas de gestación y el 40% entre las 37 semanas y el puerperio.

Clínicamente se manifiesta de dos maneras: una leve y otra severa. Las diferencias entre ambas están bien establecidas y se cuenta con normas específicas para su diagnóstico que han sido elaboradas por Comités Internacionales (20). El diagnóstico de la preeclampsia leve comúnmente puede ser erróneo tanto en mujeres multíparas como en primíparas ya que con frecuencia tiende a comportarse de una forma parecida al embarazo normal lo que no permite apreciar la mayor parte de las alteraciones descritas en dicha enfermedad, por tal razón muchos trabajos que se han realizado en pacientes con preeclampsia leve han aportado conclusiones erróneas (21). Luego entonces, la preeclampsia severa se considera un evento más representativo de las alteraciones de dicha complicación del embarazo.

A pesar de que el trofoblasto es un "sine qua non" del padecimiento -ya que este desaparece al extraerse la placenta- y de que se conocen factores de riesgo para su presentación como son: nutricionales, inmunes, genéticos y endocrinos, la etiología de la preeclampsia no está

totalmente aclarada. El diagnóstico se realiza al encontrarse un incremento en la tensión arterial sanguínea y proteinuria (17), sin embargo la fisiopatología es mucho más que un incremento de la presión sanguínea y alteraciones del funcionamiento renal, ya que virtualmente existe una disminución de la perfusión en todos los órganos como consecuencia del intenso vasoespasmó secundario al incremento de la sensibilidad de la vasculatura a los diferentes agentes presores. Concomitantemente, la activación de la cascada de la coagulación a expensas de alteraciones plaquetarias origina la formación de microtrombos. Adicionalmente se encuentra una disminución en el volumen plasmático como consecuencia de la pérdida de líquidos del espacio intravascular, lo que condiciona un flujo sanguíneo comprometido hacia los órganos. Dichos eventos en conjunto comprometen aún más la deteriorada perfusión y generan la variedad e intensidad de los datos clínicos (17). De tal forma que algunas alteraciones en la compleja red de sistemas de regulación placentaria pueden ocasionar serios desórdenes en la gestación y frecuentemente son promovidas y regidas por los esteroides, entre otras sustancias (22). Dentro de los esteroides se incluyen a los estrógenos que son hormonas lipofílicas de las que existen tres tipos en el organismo humano: el 17β estradiol (el más potente), la estrona y el estriol (23). La relación existente entre preeclampsia y estrógenos ha sido pobremente estudiada pese a que existen evidencias suficientes de la importante participación de estos en los procesos de *diferenciación celular, angiogénesis y embarazo*.

Los estrógenos son sintetizados principalmente en los ovarios, tejido adiposo, piel, tejido óseo, músculo esquelético, folículo piloso y la placenta. Durante el embarazo comienzan a elevar sus concentraciones desde la implantación del embrión hasta el nacimiento, ignorándose aún el significado biológico para la madre y el feto de dicho incremento (24). Participan importantemente en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, pero actúan también en otros sitios del organismo como el hígado, hueso, cerebro y *vasos sanguíneos*, intervienen en el metabolismo de las lipoproteínas y en la regulación de genes vasodilatadores (PGI_2 , NO_3), factores de crecimiento (*VEGF*, $TGF\alpha$, IGF-II), receptores para IGF-I y EGF e incremento de la respuesta inmune humoral entre otras funciones (25-27). Su actividad biológica está en relación directa con su biodisponibilidad plasmática, fijación a las proteínas plasmáticas, metabolismo, tasa de depuración tisular, afinidad de

fijación al receptor de estrógenos, capacidad de translocación del receptor al núcleo, duración de la retención por el receptor en el núcleo y regeneración del receptor citosólico. En un trabajo previo encontramos que los receptores de estrógenos en la placenta, y el estradiol sérico (E_2), se encuentran disminuidos en la preeclampsia severa y que no existió ninguna correlación entre las concentraciones de ambos, ni en la preeclampsia ni en el embarazo normal (28). De los factores de crecimiento regulados por los estrógenos, el *factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)* guarda una relación sumamente estrecha con la *angiogénesis* de tal forma que su presencia es sinónimo de dicho evento. La angiogénesis es el proceso a través del cuál nuevos microvasos sanguíneos se desarrollan a partir de los vasos sanguíneos existentes. La angiogénesis fisiológica ocurre durante el crecimiento y desarrollo fetal, raramente ocurre en los adultos excepto durante episodios de cicatrización de heridas y en el tracto reproductivo femenino. Las células endoteliales microvasculares (de los vasos más pequeños o capilares) están involucradas en la angiogénesis. Es un proceso complejo entendido incompletamente, el cuál está estrechamente regulado por numerosos promotores e inhibidores. En el endotelio quiescente esos promotores e inhibidores están en equilibrio. Durante un episodio de crecimiento vascular, la balanza se encuentra a favor de los promotores, mientras que el cese de la angiogénesis y la regresión de los vasos ocurren cuando la balanza se inclina en favor de los inhibidores. El E_2 y la hipoxia son dos de los principales promotores de la angiogénesis a través de ocasionar el incremento de la producción de VEGF, siendo este el principal regulador de la angiogénesis, su importante rol ha sido demostrado en el desarrollo fisiológico y patológico de la angiogénesis. La acción angiogénica del VEGF es mediada a través de la unión al receptor de la tirosina cinasa, VEGFR-2 (KDR) en las células endoteliales. A pesar de que el VEGF también se une a otros dos receptores, VEGFR-1 (flt-1) y neuropilina-1, el rol de estos receptores en la angiogénesis parece ser mínimo (29). La relación entre el VEGF y la preeclampsia ya ha sido estudiada pero los resultados obtenidos resultan discrepantes puesto que algunos autores señalan que el VEGF se encuentra elevado tanto previo al desarrollo de la preeclampsia (30, 31) como durante su presentación (31, 32) incluso estableciéndose una correlación positiva entre la intensidad del incremento en las cifras tensionales y las concentraciones séricas de VEGF (32) en tanto que otros mencionan una disminución en las concentraciones de VEGF durante la

presentación de la preeclampsia severa (33, 34). Sin embargo en ambos casos los estudios adolecen de una correlación con las concentraciones séricas de E₂.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la relación existente entre la producción de VEGF y los estrógenos, particularmente el estradiol. A que durante el embarazo normal, las concentraciones séricas de estradiol se encuentran muy aumentadas mas no así en la preeclampsia severa en la que se encuentran disminuidas, surgen las preguntas: ¿ las concentraciones séricas de VEGF se modifican en la preeclampsia severa en comparación con el embarazo normal? ¿existe correlación entre las concentraciones séricas de VEGF y estradiol?

HIPÓTESIS

Las mujeres que desarrollan preeclampsia severa tienen una diferente concentración de VEGF en suero en comparación con mujeres cuyos embarazos cursan sin alteraciones, y una correlación similar de VEGF-estradiol entre ambos grupos.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. Existe una diferente concentración sérica de VEGF en las mujeres con preeclampsia severa en comparación a las de pacientes con embarazos sin alteraciones
2. La correlación VEGF-estradiol es similar entre las pacientes que presentan preeclampsia severa con respecto a la de pacientes con embarazos sin alteraciones.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la concentración de VEGF en mujeres que presentan preeclampsia severa con respecto a los de pacientes con embarazos sin alteraciones, y su correlación con el estradiol sérico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comparar las concentraciones séricas de VEGF en mujeres que presentan preeclampsia severa con referencia a las de pacientes con embarazos sin alteraciones.
2. Comparar las concentraciones séricas de estradiol entre las pacientes que presentan preeclampsia severa en relación a las de mujeres con embarazos sin alteraciones.
3. Correlacionar las concentraciones séricas de VEGF y estradiol sérico y compararlas entre ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo. Se estudiaron 30 mujeres embarazadas, 15 de ellas desarrollaron preeclampsia severa en el tercer trimestre de gestación y el resto formaron parte de un grupo control. El estudio se desarrolló en los servicios de Preeclampsia, Terapia Intensiva, Unidad Tocoquirúrgica y la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva del hospital "Luis Castelazo Ayala" del IMSS. Durante el período correspondiente de Mayo de 2003 a Junio del 2004. Se incluyeron embarazadas con edades comprendidas entre 18 y 40 años, embarazos a partir de la semana 27 y con la presencia o ausencia de preeclampsia severa. No se incluyeron embarazadas con hipertensión arterial crónica, enfermedades de la colágena, metabólicas o renales, síndrome de HELLP, embarazo múltiple y/o pacientes sin control prenatal. Se eliminó a las pacientes en las que se evidenció cualquier entidad patológica diferente a la preeclampsia y asociada a hipertensión arterial y/o proteinuria en el puerperio (anexo 1).

Se consideró como preeclampsia severa cuando existieron 2 o más de los siguientes datos: tensión arterial sistólica de 160 mmHg, diastólica de 110 mmHg o mayores, persistentes en dos tomas realizadas con un intervalo de 6 horas. Proteinuria de 3gr/ litro en orina de 24 horas. Se tomó una muestra sanguínea de la vena antecubital del brazo contralateral al que tenía la venoclisis a todas las embarazadas con preeclampsia severa tan pronto se les realizó el diagnóstico. Se seleccionaron pacientes en forma pareada de acuerdo a la edad gestacional y sin ninguna complicación del embarazo, a las que igualmente se les tomó una muestra sanguínea en la forma señalada. Las muestras se centrifugaron y el suero obtenido se congeló a -20° C, hasta la determinación de VEGF a través de la técnica de ELISA. El método tiene una sensibilidad de 9.0 pg/mL, un coeficiente de variación de 5.1 y no presenta reactividad cruzada con otras citoquinas (R&D Systems Inc. Minneapolis, MN) . El estradiol se determinó mediante radioinmunoanálisis utilizando estuches comerciales (Cis Bio International). Este método tiene una especificidad del 100%, una sensibilidad del 95% y un coeficiente de variación de 3.5 a 4% (36). El tamaño de muestra se calculó de acuerdo a una estimación de medias (35).

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney y el coeficiente de correlación de rangos de Spearman.

RESULTADOS

Características clínicas

Al compararse la edad, paridad y semanas de gestación entre los dos grupos de pacientes, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ellas (tabla I).

Concentraciones de VEGF en el suero

Las concentraciones de VEGF en el suero de las mujeres que cursaron con preeclampsia severa fueron de 175 (108-371) pg/mL, mientras que en aquellas que cursaron con embarazos normales fueron de 91 (20-183) pg/mL. Se apreció que las concentraciones de VEGF en el suero de las embarazadas fueron mayores en las pacientes que desarrollaron preeclampsia severa siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) (gráfica 1).

Concentraciones séricas de E₂

Las concentraciones séricas de E₂ en el suero de las mujeres que cursaron con preeclampsia severa fueron de 5471 (977-8972) pmol/mL, en tanto que en las que cursaron con embarazos normales fueron 8043 (2641-9861) pmol/mL. Se apreció que las concentraciones séricas de estradiol fueron menores en las pacientes que cursaron con preeclampsia severa en comparación con las de mujeres con embarazos sin alteraciones. Al compararse dicha diferencia se encontró que fue estadísticamente significativa ($p < 0.006$) (gráfica 2).

Correlación entre las concentraciones séricas de VEGF y E₂

Al realizarse el análisis de correlación entre las concentraciones séricas de VEGF y E₂ se obtuvieron: en la preeclampsia severa ($r = -.025; p < .930$) y en los embarazos normales ($r = .450; p < .092$). En ninguno de los dos casos se apreció significancia estadística, no obstante se apreció una tendencia estadísticamente significativa en el grupo de mujeres que cursaron con embarazos normales.

DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación apreciamos que en la preeclampsia severa las concentraciones de VEGF son mayores que en los embarazos de evolución normal lo que contrasta con las concentraciones de E_2 puesto que estas son menores en la preeclampsia severa, tal y como ya lo habíamos señalado en un trabajo previo (28) y que coincide con lo reportado. Por otro lado, al evaluar las correlaciones entre ambas sustancias tanto en la preeclampsia severa como en el embarazo de evolución normal apreciamos que no existió similitud entre ambos casos ya que mientras en el caso de la preeclampsia severa se apreció una muy débil correlación negativa, en el embarazo de evolución normal se apreció una moderada correlación que a pesar de no haber sido estadísticamente significativa, si evidenció la presencia de una tendencia estadística lo cuál podría explicar que en el embarazo de evolución normal, la angiogénesis si guarda una relación con las concentraciones de E_2 , lo que deberá confirmarse en un estudio que incluya un mayor número de casos con la finalidad de demostrarlo. No obstante, en virtud que el embarazo normal no cursa con hipoxia a diferencia de lo que sí sucede con la preeclampsia severa, los resultados obtenidos sugieren fuertemente que la angiogénesis se regula de una manera diferente en cada caso, donde la hipoxia al parecer es el más fuerte detonante de la angiogénesis para los embarazos que cursan con preeclampsia severa, probablemente como un mecanismo compensatorio para tratar de corregir la falta de flujo útero-placentario que acompaña a dicha complicación del embarazo y que condiciona hipoxia, el hecho que algunos autores encuentren una elevación en las concentraciones de VEGF, lo que coincide con nuestros hallazgos, y que estos resulten contrarios a los señalados por otros podría explicarse por las condiciones clínicas y el momento de la inclusión de las pacientes a los diversos estudios, de tal forma que estudiar pacientes con el diagnóstico de preeclampsia severa en una etapa de exacerbación del padecimiento como fue nuestro caso, podría explicar el incremento del VEGF como un intento extremo del organismo materno para compensar la hipoxia, mientras que si las pacientes con preeclampsia severa se encuentran en un estado clínico no exacerbado, esta entidad no condicione una respuesta extrema y ante ello las concentraciones de VEGF no se encuentren aumentadas. En lo referente a las concentraciones de E_2 , siguiendo la explicación anterior parecería que su efecto sobre la

angiogénesis está presente durante el embarazo normal y está ausente o enmascarado por la hipoxia en los embarazos complicados por preeclampsia severa.

CONCLUSIONES

- 1.- Las concentraciones de VEGF en el suero materno son mayores en las mujeres que presentan preeclampsia severa que las de las pacientes que cursan con embarazos de evolución normal.
- 2.- Las concentraciones séricas de E_2 son mayores en las mujeres que cursan con embarazos de evolución normal que las de las mujeres que presentan preeclampsia severa.
- 3.- No existen correlaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones de E_2 y VEGF, no obstante se apreció una tendencia estadística en los embarazos normales.
- 4.- En la preeclampsia severa se induce la angiogénesis como un mecanismo compensatorio ante la hipoxia, mientras que en el embarazo normal se induce en respuesta a las concentraciones de E_2 .

BIBLIOGRAFÍA

1. Halm E, Gleicher N. Cambios fisiológicos en el embarazo normal. En: Gleicher N, ed. *Medicina Clínica en Obstetricia*. Argentina: Editorial Panamericana; 1989:58-85.
2. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast adopt a vascular phenotype as they differentiate. *J Clin Invest* 1997; 2131-51.
3. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997;151:1809-18.
4. Petraglia F, Florio P, Micheroux AA, et al. Steroid-protein interaction in human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:227-31.
5. Vischer U. Estrogens and atherosclerosis: a direct protective effect on the vascular wall. *Eur J Endocrinol* 1997;137:343-44.
6. Speroff L, Glass RH. Análisis clínicos. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG, ed. *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad*. España: Toray; 1986:553-78.
7. Hertig AT, Rock J. Two human ovum of the previllous stage, having an ovulation age of about 11 and 12 days. *Contrib Embryol* 1941;29:127-56.
8. Moore K. *The developing human: Clinically oriented embryology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1988.
9. Hamilton WJ, Boyd JD. Developmental of the human placenta in the first three months of gestation. *J Anat* 1960;94:297-328.
10. Philippe E, Sauvage PJ. La placenta y sus membranas. En: Iffy L, Kaminetzky H, ed. *Obstetricia y Perinatología*. Argentina: Panamericana, 1985:184-263.
11. Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975;5:47-65.
12. Pijnborg R, Vercruyse L, Verbist L, Van Assche A. Interaction of trophoblast with placental bed capillaries and venules of normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta* 1998;19: 569-575.
13. Roberts JM, Redman WG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51.
14. Reister F, Heyl W, Kaufman P, Rath W. Trophoblast invasion in pre-eclampsia. *Zentralbl Gynakol* 1999;121:587-90.

15. Santamaría A. Patología obstétrica. En: Arias-Stella, Correa P, ed. Texto de Patología. México: Prensa Médica Mexicana; 1975:988-90.
16. Dekker GA. The pharmacological prevention of pre-eclampsia. *Bailliere's Clinical Obstet Gynecol* 1995;9:509-28.
17. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357:53-6.
18. Lopez-Llera M. Generalidades sobre la toxemia. En: Lopez-Llera, ed. Toxemia del embarazo. México: Limusa; 1990:15-43.
19. Velasco V, Navarrete HE, Madrazo NM, Cardona JA. Mortalidad materna por preeclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med IMSS* 1997;35:439-45.
20. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1691-712
21. Chesley LC. Alteraciones Hipertensivas en el embarazo. En: Gleicher N, ed. Medicina Clínica en Obstetricia. Argentina:editorial Panamericana; 1989:861-88
22. Yamamoto KR. Steroid receptor regulated transcription of specific genes. *Ann Rev Genet* 1985;19:209-52.
23. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Biosíntesis, metabolismo y mecanismo de acción de las hormonas. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG, ed. Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. España: Toray; 1986:1-38.
24. Pepe GJ, Albrecht ED. Regulation of functional differentiation of the placental villous syncytio trophoblast by estrogen during primate pregnancy. *Steroids* 1999;64:624-7.
25. Ciocca DR, Roig LM. Estrogen receptors in human non-target tissues: biological and clinical implications. *Endocrine Rev* 1995;16:35-62.
26. Dickson RB, Lippman ME. Growth factors in breast cancer. *Endocrine Rev* 1995;16: 559-89.
27. Banerjee SK, Sakar DK, Weston AP, Alok De, Campbell DR. Over expression of VEGF and its receptor during the development of estrogen-induced. *Carcinogenesis* 1997;18:1155-61.
28. Salazar-Juárez CM, Romero-Arauz JF, Calzada SL, González LS, Martínez-Chéquer JC. Comparación de las concentraciones de receptores de estradiol en placentas y de

- estradiol sérico de mujeres con preeclampsia severa en comparación con mujeres con embarazos normales. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas 2002:1-25.
29. Stouffer RL, Martínez-Chequer JC, Molskness TA, Xu Fuhua, Hazzard TM. Regulation and action of angiogenic factors in the primate ovary. *Arch Med Res* 32:567-75, 2001.
 30. Hunter A, Aitkenhead M, Caldwell C, McCracken G, Wilson D, McClure N. Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy. *Hypertension* 2000;36:965-9.
 31. Bosio PM, Wheeler T, Anthony F, Conroy R, O'herlihy C, McKenna P. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:146-52.
 32. Kupfermanc MJ, Daniel Y, Englender T, Baram A, Many A, Jaffa AJ, Gull I, Lessing JB. Vascular endothelial growth factor is increased in patients with preeclampsia. *Am J Repr Immun* 1997;38:302-6.
 33. Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE, Capello JJ, Duits AJ. Selective deficit of angiogenic growth factors characterize pregnancies complicated by pre-eclampsia *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1019-22.
 34. Livingston JC, Chin R, Haddad B, McKinney ET, Ahokas R, Sibai BM. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1554-7.
 35. Mejía-Aranguré JM, Fajardo GA, Gómez DA, Cuevas-Urióstegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño EJ, et al. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381-91.
 36. Estr Ctria (manual) Cis Bio International. France 1996: 8-14.

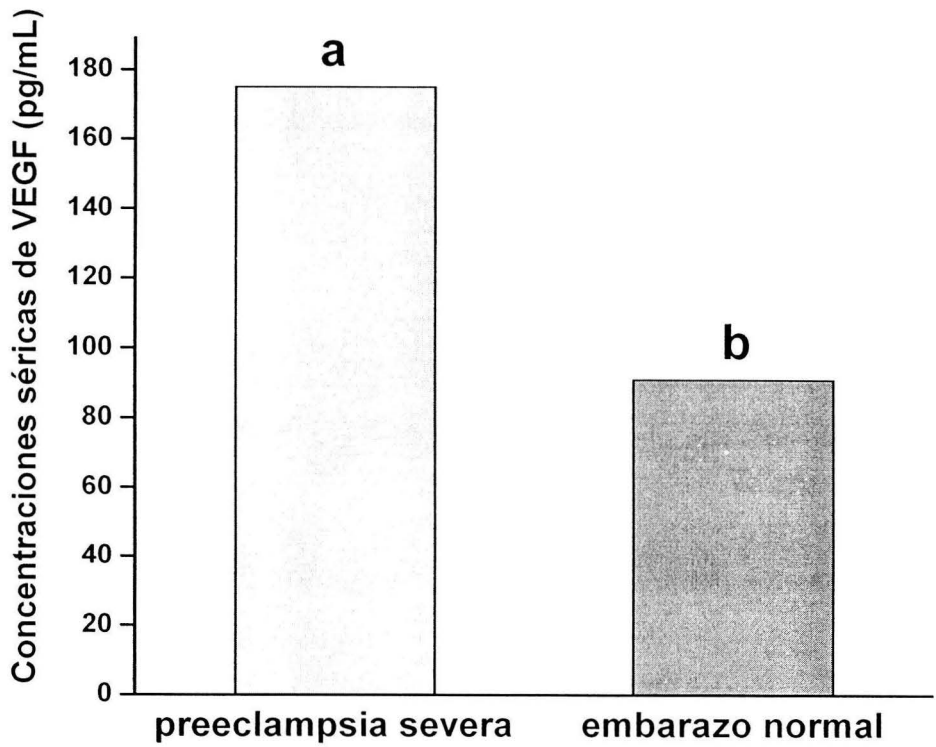
Tabla I

Características generales de las pacientes

	Normal (n=15)	preeclampsia (n=15)	p
Edad *	26 ± 7	27 ± 9	n.s.
Edad gestacional *	39.5 ± 0.2	37.0 ± 0.2	n.s.
Paridad			
primíparas	5	7	
multíparas	10	8	n.s.

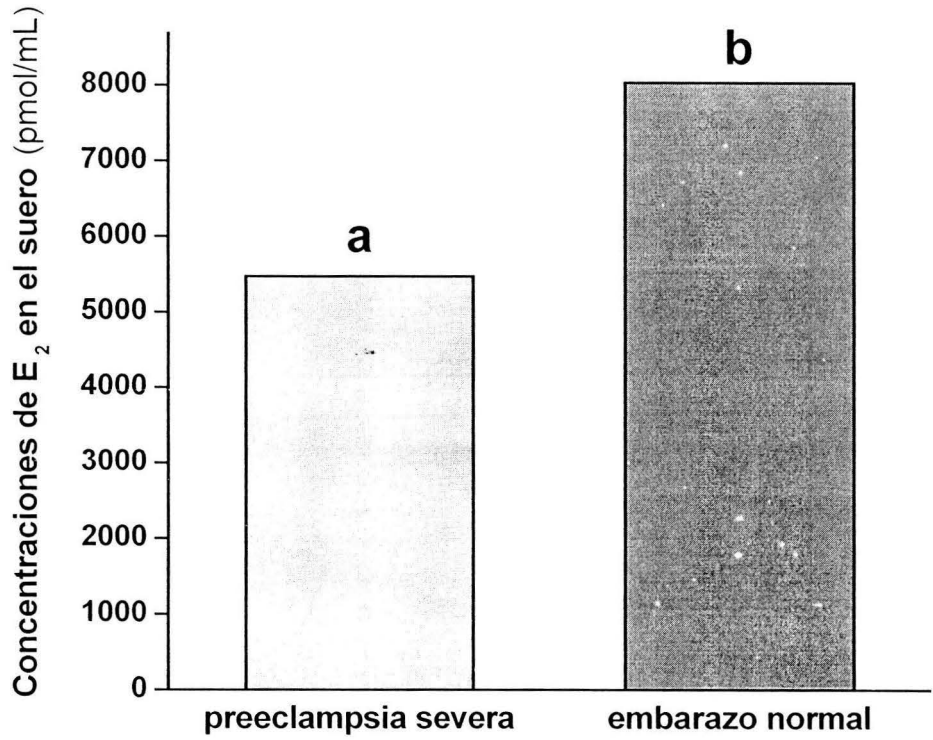
* Md ± desviación intercuartílica.

Gráfica 1



a-b; $p < 0.0001$

Gráfica 2



a-b; $p < 0.006$

Protocolo Preeclampsia Severa y Angiogénesis

Nombre _____

Número de afiliación _____

Teléfono _____

Edad _____ Fecha de captación _____

Peso _____ (Kgs.); Talla _____ (cms.); TA _____ (mmHg);

Proteinuria _____ (g/l) tira reactiva _____ EGO _____

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS.

G _____ P _____ C _____ A _____ FUM _____

SDG: Amenorrea: _____, por clínica: _____, por USG: _____.

Exámenes de laboratorio:

Hb _____ mg/dL. Htc _____. Plaquetas _____ mm³. TGO _____, TGP _____.

Ac. Úrico _____, Urea _____, Creatinina _____ BT _____, BD _____ BI _____.

Observaciones:

_____.

CARACTERISTICAS DEL NEONATO

Peso _____, Talla _____, Edad neonatal _____, Apgar _____

Otros _____

_____.

CARACTERÍSTICAS DE LA PLACENTA Y LIQUIDO AMNIÓTICO

_____.