



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

***“CUANTIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO EN
EL SUERO DE PACIENTES DURANTE EL SEGUNDO Y TERCER
TRIMESTRE DEL EMBARAZO: PREDICTOR PARA EL DIAGNÓSTICO
DE PREECLAMPSIA.”***

T E S I S

**Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. MONTSERRAT CUEVAS ZÚÑIGA

DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DRA. MARÍA DE LOURDES GÓMEZ SOUSA

ASESORA DE TESIS

M. en C. HÉCTOR FLORES HERRERA

ASESOR METODOLÓGICO



CIUDAD DE MÉXICO

2022



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

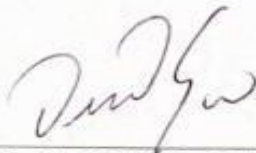
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

"CUANTIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO EN EL SUERO DE PACIENTES DURANTE EL SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO: PREDICTOR PARA EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA."



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARÍA DE LOURDES GÓMEZ SOUSA

Asesora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. HÉCTOR FLORES HERRERA

Asesor metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

DEDICATORIA

A mi familia principalmente por ser el pilar más importante en mi formación, por siempre apoyarme y creer en mí, ya que sin ellos jamás habría llegado a este punto; por amarme incondicionalmente y por alentarme a luchar por mis sueños. Por ser mi más grande ejemplo de vida y enseñarme que hay que esforzarse diariamente empeñando el corazón en las cosas que hacemos.

A mis hermanas y amigos por siempre alentarme a seguir adelante, por caminar a mi lado a lo largo de esta etapa.

A mis maestros y profesores, que estuvieron involucrados en mi formación, ya que sin duda fueron gran fuente de inspiración para el crecimiento tanto personal y profesional. A la Dra. María de Lourdes Gómez Sousa, por el tiempo dedicado a la revisión del trabajo presentado. Agradezco especialmente a mi asesor metodológico M. en C. Héctor Flores Herrera, quien desde el inicio me apoyó de forma extraordinaria, para lograr el desarrollo de este trabajo.

Al INPer, quien me adoptó para mi formación como especialista, por su calidez y calidad humana de todo el personal involucrado en este camino.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo se desarrolló con fondos federales al Instituto Nacional de Perinatología “*Isidro Espinosa de los Reyes*” mediante el proyecto con número de registro 212250-3210091 (otorgado a HFH).

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Montserrat Cuevas Zúñiga

Médico Residente

Especialidad Ginecología y Obstetricia,

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Montes Urales 800, Colonia Lomas de Virreyes, 11 000.

Ciudad de México, México

Correo electrónico: mcuevas_zuniga@hotmail.com

Contribución y aportaciones del autor en el desarrollo del presente trabajo:

1) Obtención del suero de las pacientes con 12 semanas de gestación; 2) Evaluación clínica de cada paciente para determinar el momento del desarrollo clínico de la preeclampsia; 3) Cuantificación de las proteínas de choque térmico en el suero de las pacientes; 4) Escritura de la tesis.

Dra. María de Lourdes Gómez Sousa

Jefa del Departamento de Posgrado, Investigación y Calidad

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

Montes Urales 800, Colonia Lomas de Virreyes, 11000.

Ciudad de México, México

Correo electrónico: posgradoeinvest@inper.gob.mx

Contribución y aportaciones del autor en el desarrollo del presente trabajo:

1) Diseño y ejecución experimental; 2) Análisis del escrito; 3) Revisión y discusión de los resultados obtenidos.

M. en C Héctor Flores Herrera

Investigador en Ciencias Médicas nivel C

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel 1

Departamento de Inmunobioquímica

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

Montes Urales 800, Colonia Lomas de Virreyes, 11000.

Ciudad de México, México

Correo electrónico: h.flores@inper.gob.mx

Contribución y aportaciones del autor en el desarrollo del presente trabajo:

1) Estableció las diferencias en la concentración de las proteínas de choque térmico entre las pacientes sanas y las que desarrollaron preeclampsia; 2) Obtención del financiamiento para el desarrollo del presente trabajo; 3) Revisión y discusión de los resultados obtenidos.

Índice

1.0 INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Epidemiología.....	9
2.0 ANTECEDENTES.....	10
2.1 Cribado de Preeclampsia.....	11
2.3 Relación de las proteínas de choque térmico y el desarrollo de preeclampsia.....	13
3. JUSTIFICACIÓN.....	14
4. HIPÓTESIS.....	14
5. OBJETIVO GENERAL.....	14
5.1 Objetivos específicos.....	15
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
6.1 Aspectos éticos.....	15
6.2 Universo de las pacientes de estudio.....	15
6.3 Diseño del estudio.....	16
6.3.1 Características del estudio.....	16
6.3.2 Unidades de observación:.....	16
6.3.3 Tamaño de la muestra.....	16
6.3.4 Criterios de selección.....	16
6.3.4.1 Criterios de inclusión.....	16
6.3.4.2 Criterios de no inclusión.....	16
6.3.4.3 Criterios de exclusión.....	17
6.3.4.4 Criterios de eliminación.....	17
6.4 Variables de estudio.....	17
6.5 Obtención del suero de las pacientes embarazadas.....	18
6.6 Cuantificación de las proteínas de choque térmico.....	18
6.7 Procedimiento del ensayo de ELISA.....	19
7.0 RESULTADOS.....	19
7.1 Características de la población de estudio.....	19
7.2 Parámetros bioquímicos de gabinete.....	21
7.3 Concentración de las Hsp.....	22
7.3.1 Hsp-27.....	22
7.3.2 Hsp-60.....	23
7.3.3 Hsp-70.....	24
8.0 DISCUSIÓN.....	26
9.0 CONCLUSIÓN.....	27
11.0 BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXO 1.....	28
ANEXO 2.....	29

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico que típicamente afecta del 2-8% de embarazos y es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal, especialmente cuando la afección es de inicio temprano. El estrés oxidativo placentario es una característica para el desarrollo de PE. Las proteínas de choque térmico (HSP) se inducen en las células como mecanismo protector para contrarrestar el estrés celular. Actualmente no se cuenta con marcadores bioquímicos tempranos que ayuden a la predicción de PE. Es por esta razón, la búsqueda del incremento sérico de las proteínas de choque térmico (Hsp60 y Hsp70) en pacientes que desarrollaron PE.

Material y Métodos: Se incluyeron 12 pacientes con embarazo único de 12 semanas de gestación sin comorbilidades que ingresaron al Instituto Nacional de Perinatología para control prenatal y seguimiento hasta la resolución. A cada una ellas se le tomaron 5 mL de sangre periférica, obteniéndose el suero almacenado a -70°C . La cuantificación de las Hsp se realizó mediante técnica ELISA. Los datos son mostrados como la media \pm desviación estándar (pg/mL). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de t-student. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: Del total de 12 pacientes, fueron excluidas 3 por desarrollar infección intraamniótica. Del restante, 9 pacientes eran sanas (control) y 3 pacientes desarrollaron PE (casos).

En las pacientes con datos clínicos de PE encontramos que la concentración de la Hsp-27 en el primer trimestre fue de 3.68 ± 0.20 disminuyendo 1.37-veces en el segundo ($p=0.0194$) y hasta 2.5-veces en el tercer trimestre ($p < 0.0001$); la concentración de la Hsp-60 en el primer trimestre fue de 1.72 ± 0.63 incrementándose 1.48-veces en el segundo ($p=0.053$) y hasta 2.88-veces en el tercer trimestre ($p < 0.0001$). La Hsp-60 y la Hsp-70 aumentaron significativamente con respecto a las pacientes sanas ($p=0.001$)

Conclusiones: Es factible cuantificar a la Hsp27, -60 y -70 en el suero de las pacientes desde el primer trimestre de gestación y verificar que los cambios en las concentraciones de estas, sugieren su utilización como biomarcadores para predecir el desarrollo de PE.

Palabras clave: embarazo, preeclampsia, proteínas de choque térmico.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia (PE), is a multisystemic disorder that affects 2% to 8% of pregnancies and is one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, especially when the condition is early-onset. Placental oxidative stress is a characteristic for the development of PE. Heat shock proteins (HSP) are induced in cells as a protective mechanism to counteract cellular stress. Currently, there are no early biochemical markers to help predict PE. This is why part of the research developed seeks an increase in the serum quantification of Hsp 60 and Hsp 70 in patients who developed PE.

Material and Methods: 12 patients with a single pregnancy of 12 week of gestation without comorbidities were included, who were admitted to the National Institute of Perinatology for prenatal control and follow-up until resolution. 5 mL of peripheral blood was taken from each of the patients, and the serum was obtained, which was stored at -70 ° C. Hsp quantification was performed by ELISA technique. Data are shown as the mean \pm standard deviation (pg / mL). Statistical analysis was performed using the t-student test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Of 12 patients, 3 were excluded due to developing intraamniotic infection. Of the remaining, 9 patients were healthy (control) and 3 patients developed PE (cases). In patients with clinical data of PE we found that the concentration of Hsp-27 in the first trimester was 3.68 ± 0.20 , decreasing 1.37-times in the second trimester ($p = 0.0194$) and up to 2.5-times in the third trimester ($p < 0.0001$); Hsp-60 concentration in the first trimester was 1.72 ± 0.63 , increasing 1.48-times in the second ($p = 0.053$) and up to 2.88-times in the third trimester ($p < 0.0001$). Hsp-60 and Hsp-70 increased significantly with respect to healthy patients ($p = 0.001$)

Conclusions: With these results we demonstrate that it is feasible to quantify Hsp27, -60 and -70 in the serum of patients from the first trimester of gestation and that changes in Hsp concentrations suggest they can be used as biomarkers for predict PE.

Key words: pregnancy, preeclampsia, heat shock proteins.

1.0 INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, anualmente más de 70.000 mujeres mueren a causa del desarrollo de PE. La comprensión completa de la patogenia de la PE aún se desconoce, pero la teoría actual sugiere un proceso caracterizado por dos etapas. La primera etapa es causada por una invasión superficial del trofoblasto, resultando en una remodelación inadecuada de las arterias espirales. Se presume que esto conduce a la segunda etapa, la cual involucra la respuesta materna a dicha disfunción endotelial y al desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, dando lugar a las características clínicas propias del trastorno. [\(1\)](#)

El estrés oxidativo ocurre cuando la producción de las especies reactivas de oxígeno, superan las defensas antioxidantes intrínsecas. Dicho fenómeno, puede inducir una gama de respuestas celulares que dependan de la gravedad de la agresión y del compartimento en el que las especies oxidativas reactivas sean generadas [\(2\)](#).

La predicción precisa y la prevención uniforme de la PE, continúa eludiéndonos. La búsqueda para predecir eficazmente su aparición en el primer trimestre del embarazo, está impulsada por el deseo de identificar a aquellas mujeres en alto riesgo de desarrollarla, para poder establecer las medidas necesarias que mejoren la placentación y así lograr prevenir o al menos reducir la frecuencia de la enfermedad.

1.1 Epidemiología

El Observatorio de Mortalidad Materna en México (OMM) tiene entre sus mandatos crear un sistema de indicadores que permita el análisis, la evaluación, el monitoreo y la vigilancia sistemática de los procesos y resultados de políticas, estrategias, programas y servicios encaminados a reducir la mortalidad materna (MM), así como fijar los mecanismos necesarios que posibiliten y garanticen el acceso a una información confiable, oportuna y periódica para el análisis y la prevención de las muertes maternas en México. La razón de mortalidad materna (RMM) calculada es de 65.4 defunciones por cada 100 mil nacimientos estimados, lo que representa un incremento del 100% en la razón respecto a la misma semana epidemiológica del año anterior. De acuerdo a la semana epidemiológica número cinco del año en curso establece que las principales causas de defunción son: COVID-19 confirmado (56.3%), probable COVID-19 (5.6%), edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio (8.7%). Las entidades federativas que presentan una RMM mayor a la nacional son: San Luis Potosí, Guanajuato, Michoacán, Jalisco, Baja California Sur, Nayarit, Baja California, Edo. de México, Coahuila, CDMX, y Nuevo León.

En el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” en el año 2020 hubo un total de 2,153 nacimientos, en el 26.5% se diagnosticó un trastorno hipertensivo. De estos, 56.9% como preeclampsia sin datos de severidad y 28.9% como preeclampsia con datos de severidad.

2.0 ANTECEDENTES

La PE se ha definido como la aparición de hipertensión materna acompañada de una proteinuria significativa después de las 20 semanas de gestación. Recientemente se ha ampliado su definición, acordándose internacionalmente aquella propuesta por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP), se define PE como la presencia de una presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y / o la presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg en al menos dos ocasiones medidas con 4 horas de diferencia en mujeres previamente normotensas y que se acompaña de una o más de las siguientes condiciones de aparición reciente a las 20 semanas de gestación o después:

1. Proteinuria (es decir, ≥ 30 mg/mol de proteína: cociente de creatinina; ≥ 300 mg/24 horas; o ≥ 2 + tira reactiva); 2. Evidencia de otra disfunción de órganos maternos que incluye: lesión renal aguda; afectación hepática (transaminasas elevadas, por ejemplo, alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa >40 UI/L) con o sin dolor abdominal epigástrico o en el cuadrante superior derecho; complicaciones neurológicas (por ejemplo, eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, dolores de cabeza intensos y escotomas visuales persistentes); o complicaciones hematológicas (trombocitopenia-recuento de plaquetas $<150\ 000/\mu\text{L}$, coagulación intravascular diseminada, hemólisis).[\(1\)](#)

Están ya bien establecidos aquellos factores de riesgo maternos para la aparición de PE como son la edad materna avanzada, la nuliparidad, una historia previa de PE, el intervalo de embarazo corto y largo, el uso de técnicas de reproducción asistida, los antecedentes familiares de PE, la obesidad, el origen racial afrocaribeño y del sur de Asia y ciertas condiciones médicas mórbidas que incluyen la hiperglucemia en el embarazo, la hipertensión crónica preexistente, la enfermedad renal y las enfermedades autoinmunes, como el lupus sistémico y el síndrome de antifosfolípidos. Estos factores descritos por diversas organizaciones profesionales para la identificación de mujeres en riesgo de PE; son insuficientes para una detección y una predicción eficaz de la enfermedad. [\(3\)](#)

La PE se puede subclasificar en:

1. PE de inicio temprano (con parto $<34 + 0$ semanas de gestación) [\(3\)](#)
2. PE prematura (con parto $<37 + 0$ semanas de gestación) [\(3\)](#)
3. PE de inicio tardío (con parto $\geq 34 + 0$ semanas de gestación) [\(3\)](#)
4. PE a término (con parto $\geq 37 + 0$ semanas de gestación) [\(3\)](#)

La PE se asocia a una serie de trastornos perinatales, tanto a corto como a largo plazo. Estos son en su mayoría, relacionados con el peso al nacer y la edad gestacional en el momento del parto y; por lo tanto se atribuyen principalmente a la PE de inicio temprano. La PE también se relaciona con lesiones placentarias. Las manifestaciones vasculares con la presencia del estrés oxidativo y el daño endotelial, pueden conducir a una restricción del crecimiento fetal (FGR) con hipoxia y acidosis. En resumen, varias complicaciones fetales están asociadas con la PE, especialmente cuando la enfermedad

es grave o tiene un inicio temprano. Estas incluyen FGR, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro, frecuencia cardíaca fetal (FHR) no tranquilizadora durante el trabajo de parto, puntuaciones de Apgar bajas y necesidad de ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Con respecto al neurodesarrollo de la primera infancia y la edad escolar, se observa un deterioro en el cual varios investigadores han informado resultados de grandes cohortes poblacionales o geográficas de bebés nacidos extremadamente prematuros. [\(4\)](#)

2.1 Cribado de Preeclampsia

El enfoque actual para el cribado de la PE es la identificación de los factores de riesgo, de ciertas características demográficas y del historial médico materno [\(5\)](#). Hay dos recomendaciones clave que han evolucionado con el tiempo. Según el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) en el Reino Unido, las mujeres deben ser consideradas con alto riesgo de desarrollar PE si tienen algún factor de alto riesgo (enfermedad hipertensiva en un embarazo anterior, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus o enfermedad autoinmune) o cualesquiera dos factores de riesgo moderado (nuliparidad, edad ≥ 40 años, IMC ≥ 35 kg/m², antecedentes familiares de PE o intervalo entre embarazo > 10 años) [\(6\)](#) En EE. UU., el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) emitió el Informe del Grupo de Trabajo sobre Hipertensión en el Embarazo recomendando aspirina en dosis bajas diarias a partir del final del primer trimestre para mujeres con antecedentes de PE de inicio temprano y parto prematuro de menos de 34 semanas de gestación, o para mujeres con más de una embarazo complicado por PE.

Un enfoque alternativo al cribado de PE permite la estimación de los riesgos individuales específicos de la paciente con PE utilizando el teorema de Bayes, resultando en la combinación del riesgo a priori de las características maternas y del historial médico con los resultados de diversas combinaciones de mediciones biofísicas y bioquímicas.

La investigación en la última década ha llevado a la identificación de cuatro biomarcadores útiles medidos durante las 11-13 semanas de gestación: la presión arterial media (PAM), el índice de pulsatilidad de arteria uterina (UTPI), la proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPP-A) y el factor de crecimiento placentario en suero (PIGF). El algoritmo se desarrolló originalmente a partir de un estudio de 58884 embarazos únicos entre las 11 y 13 semanas de gestación, incluidos 1426 (2,4%) que posteriormente desarrollaron PE. El rendimiento predictivo de este algoritmo se examinó en un estudio multicéntrico prospectivo de 8775 embarazos, incluyendo 239 (2,7%) casos que desarrollaron PE. Las tasas de detección de PE temprana y PE a término fueron 75% y 43% respectivamente, a una tasa de falsos positivos del 10%. [\(6,7\)](#)

2.2 Proteínas de choque térmico

Las proteínas de choque térmico (Hsp) son expresadas por todas las células y organismos. Tienen numerosas funciones fisiológicas importantes y se expresan constitutivamente ante insultos dañinos que incluyen el choque térmico, la isquemia, la

hipoxia, el estrés oxidativo y el daño físico [\(8\)](#). Cuando las células son sometidas a distintos estímulos como las radiaciones, diversas drogas y las infecciones virales resulta en la sobreexpresión de las Hsp.

- Familia de Hsp60

Las mitocondrias proveen un medio ambiente cerrado donde funciona esta familia, cooperando en el plegado de las proteínas, en la translocación de las mismas a través de las membranas y en la aceleración del ensamblado.

- Familia de Hsp70

Es la familia más conservada en la evolución, siendo constitutiva y participando en los procesos de maduración de otras proteínas celulares, transporte de las mismas, eliminación de proteínas desnaturalizadas y actividad de ATPasa. Se comprobó que tras un shock térmico, se acumulan Hsp70 en el interior del nucléolo, estructura donde se fabrican los ribosomas. Confiere protección al centrosoma y a los filamentos intermedios, de tal manera que proporciona protección a las células resistiendo a la apoptosis. Esta familia de proteínas comprende numerosos miembros que se agrupan según su peso molecular. En los seres humanos, las Hsp se expresan también en tejidos neoplásicos de ovario, endometrio, mama y aparato digestivo. La apoptosis se ha relacionado tanto con la preeclampsia como con el trabajo de parto. En la vía apoptótica, las Hsp actúan en varias etapas para prevenir la muerte iniciada por daño inducido por estrés. Por ejemplo, Hsp70 al inhibir la caspasa 3 y 9, sugiere que actúe en el control de la tasa de apoptosis.[\(9\)](#)

Las Hsp secretadas, incluida la Hsp70, pueden participar en la vigilancia, capturan antígenos e interactúan con los receptores en las células presentadoras de antígeno. Hsp70 puede unirse y activar a los monocitos humanos, inhibiendo la secreción de citocinas inflamatorias, como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10 [\(10\)](#). Se ha comprobado que una célula sometida a estrés, en pocos minutos del 15 al 25% de las proteínas intracelulares serán Hsp. Distintos mecanismos causantes de estrés que conducen a la producción de proteínas anormales convergen en una misma vía, que por consiguiente lleva al aumento de los niveles de proteínas citoprotectoras, tendientes a disminuir o neutralizar los efectos deletéreos.

2.3 Relación de las proteínas de choque térmico y el desarrollo de preeclampsia

En presencia de condiciones potencialmente mortales a nivel celular, se disparan cambios severos en la organización y la conformación de las macromoléculas, creándose con esto requisitos urgentes necesarios para la reparación de proteínas que aseguren la supervivencia. Como chaperonas moleculares, las Hsp tienen funciones especializadas en el plegamiento de proteínas, para restaurar la homeostasis en células y organismos. El aumento en la síntesis de Hsp está estrechamente regulado por factores de choque

térmico inducibles por estrés (HSF), que son parte de una cascada de señalización transcripcional con propiedades tanto positivas (p. ej. hsp) como negativas (p. ej. citocinas proinflamatorias). Los roles biológicos y los mecanismos de protección mediados por Hsp en condiciones fisiopatológicas (p. ej. isquemia, sepsis y preeclampsia) y la regulación de la síntesis de Hsp dependiente del estrés, deberán analizarse en aplicaciones futuras para aprovechar su función como agentes citoprotectores. [\(11\)](#)

Las especies reactivas de oxígeno son los principales factores patógenos en las vías de muerte celular (p. ej. necrosis, apoptosis), en parte debido a sus efectos proteotóxicos. En organismos intactos, la sobreexpresión forzada de Hsp per se proporciona un contrapeso eficaz contra los desafíos de isquemia (p. ej. corazón y cerebro) y en condiciones sistémicas (p. ej. sepsis y preeclampsia). Además de las condiciones estresantes, los estudios de selección de genes han descubierto nuevas funciones para los factores de transcripción de choque térmico (p. ej. mantenimiento del embarazo intrauterino en mamíferos). [\(11\)](#) Sin embargo, como moléculas inmunodominantes, las proteínas de choque térmico pueden ser los objetivos de la respuesta inmune. Hsp60, Hsp65 y Hsp70 se han detectado en la circulación periférica de personas sanas y en no embarazadas. Los niveles de anti-Hsp65 y anti-Hsp70 se elevaron en sujetos en pacientes con hipertensión establecida. [\(12\)](#)

El aumento de las concentraciones de anticuerpos circulantes contra Hsp60 humana y Hsp65 se ha asociado con gravedad y progresión de ciertas enfermedades cardiovasculares. [\(13\)](#)

Recientemente se ha investigado que los niveles séricos de Hsp70 aumentan como reflejo de la inflamación sistémica, respuesta oxidativa al estrés y daño hepatocelular en la preeclampsia. Además, se demostró con anterioridad que en suero los niveles de Hsp70 son significativamente más altos en pacientes con síndrome HELLP, indicándose la presencia de daño tisular (hemólisis y lesión hepatocelular) y la gravedad misma del síndrome. [\(14\)](#)

3. JUSTIFICACIÓN

Se ha informado anteriormente que en la circulación los niveles de proteínas de choque térmico (Hsp) están elevados en trastornos cardiovasculares. El objetivo del presente estudio, fue determinar los niveles circulantes de Hsp27, Hsp60 y Hsp70 en mujeres embarazadas sanas y en pacientes que desarrollaron preeclampsia. Por lo que, mediante el conocimiento de su expresión a lo largo del embarazo, se podría identificar una huella molecular diferencial entre las pacientes embarazadas a término y las pacientes con desarrollo de preeclampsia.

4. HIPÓTESIS

Los niveles circulantes de las proteínas de choque térmico, se encuentran aumentados en su concentración en la preeclampsia, pudiendo ser coparticipes en la lesión endotelial presente en la patogenia de la enfermedad.

5. OBJETIVO GENERAL

Cuantificar las proteínas de choque térmico (Hsp) en el suero de pacientes embarazadas a las 12, 20 y 30 semanas de gestación.

5.1 Objetivos específicos

- Cuantificar a la Hsp-27, -60 y -70 en el suero de las pacientes embarazadas sanas a las 12, 20 y 30 semana de gestación en conjunto con el seguimiento obstétrico hasta la resolución del embarazo.
- Identificar a las pacientes que tengan datos clínicos sugestivos de desarrollo de preeclampsia.
- Comparar la concentración de las Hsp a la misma edad gestacional, entre las pacientes sanas y aquellas que desarrollen preeclampsia.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Aspectos éticos

Previo a la obtención de la muestra de sangre, se obtuvo el consentimiento informado explicándose la finalidad del proyecto de investigación. Se les informó que la obtención de la sangre sería tomada por el médico especialista (MCZ) a las 12, 20 y 30 semanas de gestación y que dicho procedimiento no afectaría con el bienestar de su embarazo. Este protocolo fue aprobado para su realización por los comités de investigación y ética institucionales con número de registro institucional 212250-3210091 (anexo 1). Se entregó la carta de consentimiento informado para que la paciente firmará de manera libre (anexo 2).

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: mínimo.

6.2 Universo de las pacientes de estudio

Participaron un total de 41 pacientes embarazadas que cumplieron los criterios de inclusión. Se procesaron un total de 15 muestras tomadas en la semana 12, 20 y 30 de gestación, eliminándose 3 muestras de tres pacientes por desarrollo de infección intramniótica. Resultó en 9 pacientes estudiadas sanas y 3 pacientes con preeclampsia.

6.3 Diseño del estudio

Tipo de investigación: Observacional

Tipo de diseño: Observacional biomédico.

6.3.1 Características del estudio

- a) Por la participación del investigador: Analítico
- b) Por la temporalidad del estudio: Transversal
- c) Por la lectura de los datos: Prolectivo
- d) Por el análisis de datos: Analítico.

6.3.2 Unidades de observación:

Las concentraciones de Hsp- 27, Hsp-60, Hsp -70 obtenidas del suero de las pacientes fueron reportadas en picogramos por mililitro (pg/ml).

6.3.3 Tamaño de la muestra

Para cubrir con los objetivos planteados en el desarrollo del presente trabajo hemos considerado incorporar 30 pacientes. Este número, fue designado como resultado de la experiencia de nuestro grupo de investigación demostrado por la publicación previa de Álvarez-Cabrera y colaboradores. (Álvarez-Cabrera, 2018).

6.3.4 Criterios de selección

6.3.4.1 Criterios de inclusión

Pacientes embarazadas sanas mayores de 18 años con embarazo único logrado espontáneamente de 12 semanas de gestación.

6.3.4.2 Criterios de no inclusión

Pacientes con embarazos gemelares, pacientes con embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida.

6.3.4.3 Criterios de exclusión

Pacientes en las que la cantidad de suero sea insuficiente para la cuantificación de las tres proteínas de Hsp. Presencia de infección intraamniótica, ruptura prematura de membranas o cualquier patología que se asocie a respuesta inflamatoria sistémica.

6.3.4.4 Criterios de eliminación

Serán eliminadas del estudio aquellas pacientes en las que la resolución sea fuera del Instituto, por falta de datos de la paciente, o por haber desarrollado patologías obstétricas a lo largo de su embarazo diferentes al desarrollo de la preeclampsia.

6.4 Variables de estudio

A) Variable independiente: Desarrollo de preeclampsia

Definición operacional: Preeclampsia fue diagnosticada basado en los criterios del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG), quienes lo definen como la presencia de hipertensión posterior a las 20 semanas de gestación con la presencia o no de proteinuria significativa (>300 mg en 24 horas, IPC >0.3 gr/dL, tira reactiva ++) y en caso de ausencia de la misma presencia de datos de severidad. Dividiendo a la preeclampsia en dos, sin datos de severidad y con datos de severidad. La primera de ellas con hipertensión >140/90 mmHg en dos ocasiones con diferencia de 4 horas y los criterios antes mencionados. Y la segunda con hipertensión >160/110 mmHg confirmada en un intervalo de tiempo corto o trombocitopenia <100 mil, enzimas hepáticas con elevación al doble y dolor en cuadrante superior derecho o dolor en epigastrio que no responda a tratamiento, creatinina de 1.1 mg/dL, edema pulmonar, cefalea de nueva aparición que no responda a medicamentos y alteraciones visuales.

B) Variable dependiente: Concentración de las proteínas de choque térmico.

Definición operacional: Concentración de las proteínas de choque térmico (Hsp). Medida en pg/mL, en el suero de las pacientes embarazadas de 12, 20 y 30 semanas de gestación.

6.5 Obtención del suero de las pacientes embarazadas

A las pacientes que acudan a control prenatal a las 12 semanas de gestación en el Instituto Nacional de Perinatología y que presenten los criterios de inclusión serán invitadas a participar en el estudio. Se les explicará en qué consiste y se les dará a leer el consentimiento informado, en caso de aceptar se tomará una muestra de sangre de 6 ml en tubo morado con EDTA-K2 como anticoagulante. Cada tubo será identificado mediante número consecutivo y en una bitácora el nombre completo de la paciente, edad gestacional al momento de la toma de sangre, así como el número de registro asignado por el instituto.

Las muestras serán procesadas en el laboratorio de inmunobioquímica. A todas las pacientes se les dará el seguimiento clínico habitual de control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología, sin intervención de los investigadores y se seleccionarán como la cohorte de casos aquellas pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos para preeclampsia durante el embarazo o el puerperio y serán la cohorte de pacientes sin preeclampsia aquellas que no presenten esta complicación bajo los mismos criterios durante el embarazo o el puerperio.

El transporte y eliminación de los residuos biológicos infecciosos y punzocortantes se apegó estrictamente a la norma NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 referente a la "Protección ambiental-salud ambiental-residuos peligrosos biológicos infeccioso clasificación y especificaciones de manejo" y conforme al manual institucional de procedimientos para el manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos.

6.6 Cuantificación de las proteínas de choque térmico

La cuantificación de la Hsp-27 (DY1580; R&D, System), Hsp-60 (DYC 1800-5; R&D, System), y Hsp-70 (DY1663-5; R&D, System) se realizó mediante el ensayo inmunoenzimático tipo sándwich (Enzyme-like ImmunoSorbent; ELISA, por sus siglas en inglés) con las recomendaciones de la casa comercial y como ha sido publicado por nuestro grupo de investigación (Álvarez-Cabrera, 2018). Para cada una de las Hsp se incluyó la curva estándar con 8 puntos de concentración y por duplicado: Hsp-27 (31.3-2000 pg/mL), Hsp-60 (0.625-40 ng/mL), y Hsp-70 (156.2-10,000 pg/mL).

6.7 Procedimiento del ensayo de ELISA

La preparación de las microplacas (Nunc-Immuno Brand products, Denmark) consistió en la adición del anticuerpo de captura para la Hsp-27 (2.0 µg/mL), Hsp-60 (2.0 µg/mL), y Hsp-70 (2.0µg/mL). Cada una de las microplacas fue sellada con una membrana adhesiva (SealPleat; EXCEL Scientific) y fue incubada a temperatura ambiente toda la noche. Al

finalizar la incubación las placas fueron lavadas tres veces con solución de PBS que contiene Tween-20 al 0.05% (TPBS, pH 7.2). Posteriormente en cada pozo de las placas se añadieron 300 μ L de solución bloqueadora (0.1% BSA, 0.05 % NaN₃, PBS pH 7.2) las placas fueron incubadas por 2 horas a temperatura ambiente. Al terminar la incubación, la placa fue lavada nuevamente con la solución de TPBS.

En el resto de los pozos de la placa se colocaron 100 μ L de cada suero de las pacientes y por duplicado. La placa fue incubada por dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente, a cada placa se le adicionaron 100 μ L por pozo del anticuerpo de detección Hsp-27 (100 ng/mL), Hsp-60, (100 ng/mL) y Hsp-70 (100 ng/mL) y las placas fueron incubadas por dos horas a temperatura ambiente. Las placas fueron lavadas dos veces, y posteriormente se adicionaron 100 μ L por pozo de estreptavidina-HRP e incubadas nuevamente a temperatura ambiente por 20 minutos y en oscuridad. Las placas fueron lavadas con la solución de TPBSA, y se les adiciono 100 μ L por pozo de la mezcla 1:1 del sustrato colorimétrico (R&D; DY999) que consiste en el reactivo A (H₂O₂) y B (tetrametilbenzidina), la placa fue incubada por 20 minutos. La reacción fue detenida mediante la adición de 50 μ L por pozo de H₂SO₄ 2N. La placa fue leída a 450 nm (Dynatech MR5000). Los resultados fueron expresados en unidades de pg/mL.

6.8 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante la prueba de análisis de varianza (ANOVA). La comparación post hoc fue realizada mediante la medición de Tukey. Se usó el software de SigmaPlot (versión 11.0; USA). Todos los valores son presentados como la media desviación estándar y en cada caso las mediciones se realizaron por duplicado. Se tomó como diferencia estadísticamente significativa el valor menor a $p=0.05$.

7.0 RESULTADOS

7.1 Características de la población de estudio.

En el periodo de octubre del 2020 a marzo del 2021, se incluyeron un total de 15 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (ver apartado 6.4.1). En todos los casos se proporcionó un seguimiento obstétrico hasta la resolución del embarazo. Tres pacientes tuvieron que ser eliminadas, ya que desarrollaron datos de corioamnionitis.

La Tabla 1 muestra las características maternas de las pacientes a las 12 semanas de gestación, a las cuales se les cuantificó la concentración de las proteínas de choque térmico (Hsp). Los datos fueron obtenidos del archivo clínico del INPer. Nueve pacientes fueron sanas y 3 pacientes (18.7%) presentaron preeclampsia.

Tabla 1 Características maternas a las 12 semanas de gestación de la población de estudio.

VARIABLES MATERNAS	Sanas (n=9)	PE (n=3)	P
Edad (años)	32.1±6.9	36.3±7.5	0.3940
Talla, (cm)	1.55±0.048	1.62±0.087	0.0846
Peso, (Kg)	73.2±10.07	83.1±7.04	0.1540
IMC, (Kg/m ²)	30.4±4.2	31.4±5.1	0.7487
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	104.0±5.5	152.7±25.8	0.0002 *
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	67.1±7.7	90.0±13.4	0.0038 *
Semanas de gestación al nacimiento	37.9±1.3	34.9±3.3	0.0346 *

Los datos se muestran como la media ± desviación estándar. Los datos fueron analizados mediante la prueba de t-student y se consideró una diferencia estadísticamente significativa menor a 0.05 (*).

La edad materna (p=0.394), la talla (p=0.0846), el peso (p=0.1540), y el índice de masa corporal (p=0.7487), no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 1). La tensión arterial sistólica (p=0.0002) y diastólica (p=0.0038), aumentaron significativamente 1.46-, y1.34-veces en las pacientes con PE con respecto

a las pacientes sanas (Tabla 1). Las semanas de gestación al nacimiento disminuyeron significativamente 1.08-veces ($p=0.0346$) en las pacientes con PE con respecto a las pacientes sanas.

7.2 Parámetros bioquímicos de gabinete.

La Tabla 2 muestra los estudios de gabinete realizados a las pacientes sanas y las que desarrollaron PE. La Hb ($p=0.1344$), Hto ($p=0.6925$), Leu ($p=0.3321$), PlaQ ($p=0.3779$), Glc ($p=0.4171$), Creat ($p=0.8028$), LDH ($p=0.3967$), AU ($p=0.593$), PROT U ($p=0.7448$), BT ($p=0.7738$), no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Los valores de TGO ($p=0.0127$), TGP ($p=0.0400$), FA ($p=0.057$), CREAT U ($p=0.0021$), PROT U 24 horas ($p=0.0003$), e IPC ($p=0.0115$) aumentaron significativamente en las pacientes con PE con respecto al grupo de pacientes sanas (tabla 2).

Tabla 2 Estudios de gabinete realizados a las 12 pacientes sanas y las que desarrollaron preeclampsia (PE).

Parámetros bioquímicos	Sanas (n=9)	PE (n=3)	<i>P</i>
Hb (g/dL)	13.4±0.9	12.03±2.0	0.1344
Hto (%)	39.8±3.2	38.8±5.3	0.6925
Leu ($10^3/\text{mm}^3$)	10.8±4.1	8.16±3	0.3321
PlaQ ($10^3/\text{mm}^3$)	287.1±75.5	238.3±92.7	0.3779
Glc (mg/mL)	92.8±11.3	86.3±12.5	0.4171
Creat (mg/dL)	0.47±0.06	0.46±0.05	0.8028
TGO (U/L)	40.3±8.4	91.7±54.2	0.0127 *
TGP (IU/L)	47.0±9.1	94.0±64.2	0.0400 *
FA	105.0±24.0	70.7±23.6	0.0575
LDH (IU/L)	265.2±76.1	325.7±171.0	0.3967
AU (mg/dL)	4.68±0.99	5.96±0.25	0.5932

CREAT U (mg/mL)	29.93±7.6	63.4±20.19	0.0021 *
PROT U	24.4±20.78	20.21±5.66	0.7448
PROT U 24 horas	0.0556±0.09	0.58±0.27	0.0003 *
IPC	0.19±0.16	1.56±1.45	0.0115 *
BT (mg/dL)	0.40±0.18	0.43±0.05	0.7738

Hb, hemoglobina; **Hto**, hematocrito; **Leu**, leucocitos; **Plaq**, plaquetas; **Glc**, glucosa; **Creat**, creatinina; **TGO**, transaminasa glutámica oxalacética; **TGP**, transaminasa glutámico pirúvica; **FA**, fosfatasa alcalina; **LDH**, lactato deshidrogenasa; **AU**, ácido úrico; **CREAT U**, creatinina; **PROT U**, proteína; **PROT U 24 horas**, proteína de 24 horas; **IPC**, índice de proteína creatinina; **BT**, bilirrubina total. Los valores se obtuvieron del archivo clínico y se muestran como la media ± desviación estándar. Los datos fueron analizados mediante la prueba de T-Student y se consideró una diferencia estadísticamente significativa menor a 0.05.

7.3 Concentración de las Hsp

A las 12 pacientes se les cuantificó la Hsp-27 (Figura 1), Hsp-60 (Figura 2), y la Hsp-70 (figura 3) en el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo.

7.3.1 Hsp-27

En las pacientes sanas encontramos que la concentración de la Hsp-27 en el primer trimestre fue de 3.16±0.49, la cual se disminuyó 1.04-veces ($p=0.9607$) y 1.49-veces ($p<0.0001$) en el segundo y tercer trimestre respectivamente (Figura 1).

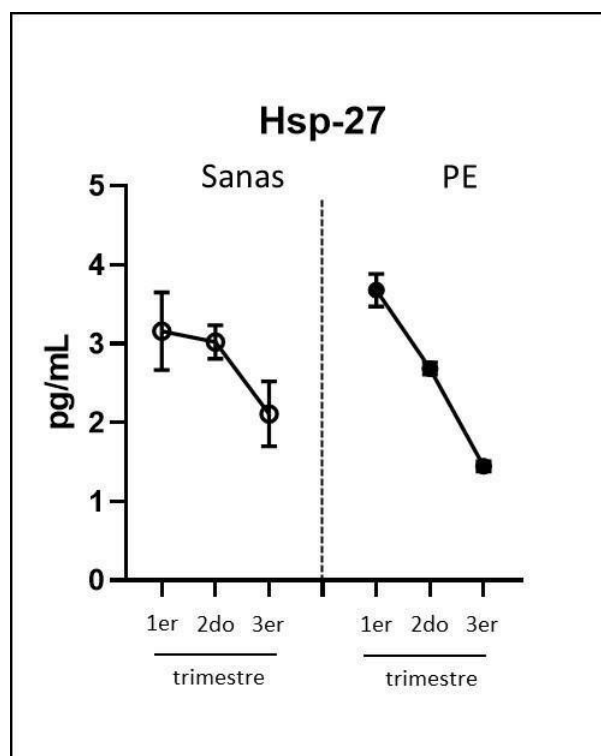


Figura 1 Concentración de la Hsp-27 en el suero de las pacientes en el primer, segundo, y tercer trimestre del embarazo. Los datos se muestran como la media \pm desviación estándar y se indica la diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes sanas y las que desarrollaron preeclampsia (PE; $p=0.0026$)^a

En las pacientes con datos clínicos de PE encontramos que la concentración de la Hsp-27 en el primer trimestre fue de 3.68 ± 0.20 disminuyendo 1.37-veces en el segundo ($p=0.0194$) y hasta 2.5-veces en el tercer trimestre ($p < 0.0001$; Figura 1).

Al comparar la concentración de la Hsp-27 hacia el tercer trimestre del embarazo entre ambos grupos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0807$; Figura 1).

7.3.2 Hsp-60

En las pacientes sanas encontramos que la concentración de la Hsp-60 en el primer trimestre fue de 1.65 ± 0.24 la cual se incrementó 1.51- ($p=0.2825$) y 2.12-veces ($p=0.0050$) en el segundo y tercer trimestre respectivamente (Figura 2).

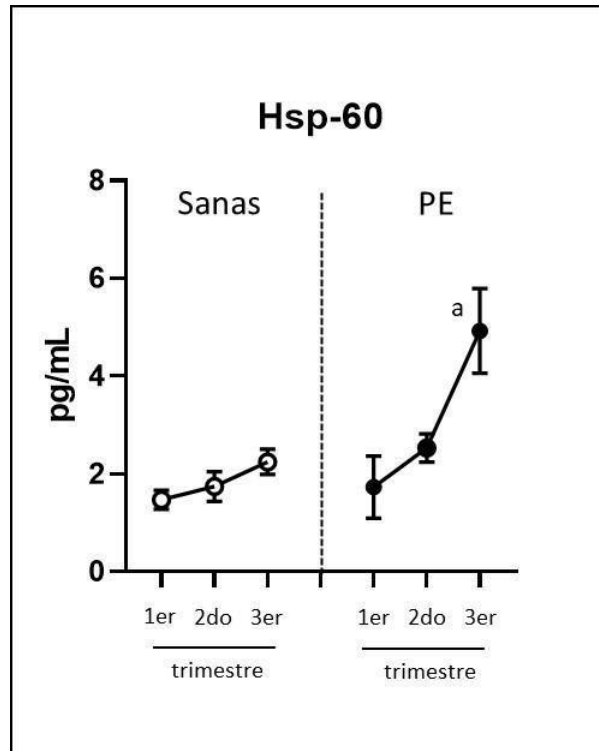


Figura 2 Concentración de la Hsp-60 en el suero de las pacientes en el primer, segundo, y tercer trimestre del embarazo. Los datos se muestran como la media \pm desviación estándar y se indica la diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes sanas y las que desarrollaron preeclampsia (PE; $p=0.0026$)^a

En las pacientes con datos clínicos de PE encontramos que la concentración de la Hsp-60 en el primer trimestre fue de 1.72 ± 0.63 incrementándose 1.48-veces en el segundo ($p=0.053$) y hasta 2.88-veces en el tercer trimestre ($p<0.0001$; Figura 2).

Al comparar la concentración de la Hsp-60 en los tres trimestres entre ambos grupos, encontramos que la única diferencia estadísticamente significativa fue en el tercer trimestre ($p=0.0026$; Figura 2).

7.3.3 Hsp-70

En las pacientes sanas encontramos que la concentración de la Hsp-70 en el primer trimestre fue de 1.64 ± 0.19 la cual se incrementó 1.2-veces ($p=0.5026$) y 1.54-veces ($p=0.0253$) en el segundo y tercer trimestre respectivamente (figura 3).

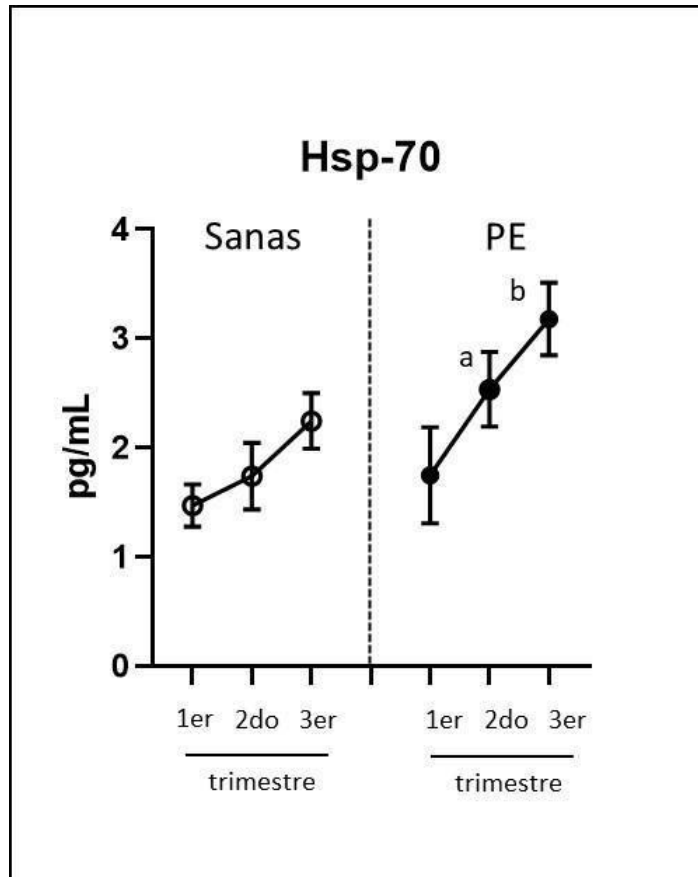


Figura 3 Concentración de la Hsp-70 en el suero de las pacientes en el primer, segundo, y tercer trimestre del embarazo. Los datos se muestran como la media \pm desviación estándar y se indica la diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes sanas y las que desarrollaron preeclampsia (PE) $p=0.0027$ ^a $p=0.0004$ ^b

En las pacientes con datos clínicos de PE encontramos que la concentración de la Hsp-60 en el primer trimestre fue de 1.74 ± 0.44 incrementándose significativamente 1.45-veces en el segundo ($p=0.00218$) y hasta 1.82-veces en el tercer trimestre ($p<0.0001$; Figura 3).

Al comparar la concentración de la Hsp-70 en los tres trimestres entre ambos grupos, encontramos que las diferencias estadísticamente significativas fueron en el segundo ($p=0.0027$), y en el tercer trimestre ($p=0.0004$; Figura 3).

8.0 DISCUSIÓN

El aumento en los niveles séricos de las tres Hsp en las pacientes que desarrollaron preeclampsia, se corroboró una correlación significativa con la presión arterial media, los niveles de índice proteína creatinina urinaria, las pruebas de funcionamiento hepático y la resolución del embarazo previo a la semana 37.

De acuerdo a lo establecido por Prohaszka y Fust en 2014, la expresión intracelular de las Hsp 27,60 y 70 puede estar inducida por isquemia, por las especies reactivas de oxígeno y citocinas inflamatorias, así como por estrés hemodinámico (hipotensión aguda) isquemia placentaria y oxidativa. [\(15\)](#) na respuesta inflamatoria sistémica materna excesiva con estrés oxidativo sistémico, así como el estrés hemodinámico han sido implicados y relacionados con la patogenia de la preeclampsia. [\(16\)](#) [\(17\)](#)

Recientemente, se demostró que la Hsp-60, y la Hsp-70 se incrementaron 1.44-veces y 1.5-veces respectivamente en pacientes con PE a término. En ese mismo estudio, también se demostró correlación significativa entre las Hsp-60 y Hsp-70 con respecto a la IL-1 β (r= 0.699; p=0.0032), TNF α (r=0.720; p=0.0034), LDH (r=0.620; p=0.0129), TGO (r=0.521; p=0.0129), TGP (r=0.578; p=0.0023) [\(18\)](#)

Los principales efectos en el presente estudio sugieren que la respuesta inflamatoria secundaria a la presencia de preeclampsia, pudiera determinarse por la reducción de la concentración de la Hsp-27 y el aumento de la concentración de la Hsp-60 y de la Hsp-70.

Se ha determinado una función diferencial de citoprotección entre la Hsp-27 respecto a Hsp-60 y la Hsp-70. [\(16,17\)](#) La Hsp-27 ha sido asociada con la respuesta antiinflamatoria y está involucrada con la protección celular, reduciendo la producción de moléculas asociadas con el estrés oxidativo y la apoptosis [\(19\)](#) [\(20\)](#). También se encuentra su asociación en la vía de respuesta inflamatoria mediante el incremento en la expresión del inhibidor de la proteína del factor de transcripción kappa-beta (NFK β). Los resultados indican que en el suero de las pacientes con PE hay una disminución en la concentración de la Hsp-27 con respecto a las pacientes sanas desde el segundo trimestre. [\(21\)](#)

9.0 CONCLUSIÓN

El aumento de los niveles séricos de Hsp70 y Hsp60 pudiera reflejar una inflamación sistémica, sugerir la presencia de estrés oxidativo y/o daño hepatocelular, todo esto presente en el embarazo complicado con preeclampsia. Sin embargo, se necesita la realización de más estudios para poder aseverar que dichas proteínas de choque térmico circulante juegan un papel causal en la patogenia de la preeclampsia.

La cuantificación de la Hsp27, Hsp60 y Hsp70 en el suero de las pacientes embarazadas desde las 12 semanas de gestación es factible y que los cambios en las concentraciones sugieren que puedan ser utilizadas como biomarcadores del segundo trimestre para predecir el desarrollo de PE.

10.0 PERSPECTIVAS

Becaria del Programa de Impulso a la Investigación en Salud 2021-2022

11.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2019 May;145 Suppl 1:1–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12802>
2. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011 Jun;25(3):287–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>
3. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Dec;209(6):544.e1–544.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>
4. Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Caliřkan E, Vural B, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2005 Nov;273(1):43–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-005-0741-3>
5. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy [Internet]. Vol. 132, *Obstetrics & Gynecology*. 2018. p. 254–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000002709>
6. Brett C, Hickey K. P109 Hypertension and hypertensive disorders of pregnancy in the morbidly obese [Internet]. Vol. 1, *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2010. p. S71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2210-7789\(10\)60275-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2210-7789(10)60275-9)
7. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jun;49(6):751–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.17399>
8. Lanneau D, Wettstein G, Bonniaud P, Garrido C. Heat shock proteins: cell protection through protein triage. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2010 Aug 3;10:1543–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2010.152>
9. Abdulsid A, Hanretty K, Lyall F. Heat shock protein 70 expression is spatially distributed in human placenta and selectively upregulated during labor and preeclampsia. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 28;8(1):e54540. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054540>
10. Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med* [Internet]. 2000 Apr;6(4):435–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/74697>
11. Christians ES, Yan L-J, Benjamin IJ. Heat shock factor 1 and heat shock proteins: Critical partners in protection against acute cell injury. *Crit Care Med* [Internet]. 2002 Jan;30(1 Supp):S43–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11839944>
12. Pockley AG, Shepherd J, Corton JM. Detection of heat shock protein 70 (HSP70) and anti-HSP70 antibodies in the serum of normal individuals [Internet]. Vol. 27, *Immunological Investigations*. 1998. p. 367–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/08820139809022710>
13. Veres A, Szamosi T, Ablonczy M, Szamosi T, Singh M, Karádi I, et al. Complement activating antibodies against the human 60 kDa heat shock protein as a new independent family risk factor

- of coronary heart disease [Internet]. Vol. 32, European Journal of Clinical Investigation. 2002. p. 405–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.01007.x>
14. Molvarec A, Rigó J Jr, Lázár L, Balogh K, Makó V, Cervenak L, et al. Increased serum heat-shock protein 70 levels reflect systemic inflammation, oxidative stress and hepatocellular injury in preeclampsia. *Cell Stress Chaperones* [Internet]. 2009 Mar;14(2):151–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12192-008-0067-8>
 15. Morawin B, al. E. Exercise training-induced changes in inflammatory mediators and heat shock proteins in canoeists [Internet]. *Annals of Research in Sport and Physical Activity*. 2018. p. 166–7. Available from: http://dx.doi.org/10.14195/2182-7087_ex2018_57
 16. Abaspour AR, Taghikhani M, Parizadeh SMR, Seyedi SMR, Ghazizadeh H, Kazemi E, et al. HSP27 expression in the human peripheral blood mononuclear cells as an early prognostic biomarker in coronary artery disease patients [Internet]. Vol. 13, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019. p. 1791–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.010>
 17. Zhao D, Zhao J, Sun J, Su Y, Jian J, Ye H, et al. The expression level of miR-155 in plasma and peripheral blood mononuclear cells in coronary artery disease patients and the associations of these levels with the apoptosis rate of peripheral blood mononuclear cells [Internet]. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2018.6797>
 18. Website [Internet]. [cited 2021 Jun 18]. Available from: artículo de revisión/review article Mecanismos moleculares de las proteínas de choque térmico (HSPs) implicados en el desarrollo neoplásico <http://dx.doi.org/10.14482/sun.34.2.616.98>
 19. Lim W, Kim J, Kim S, Karna S, Won J, Jeon SM, et al. Modulation of Lipopolysaccharide-Induced NF-κB Signaling Pathway by 635 nm Irradiation via Heat Shock Protein 27 in Human Gingival Fibroblast Cells [Internet]. Vol. 89, *Photochemistry and Photobiology*. 2013. p. 199–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01225.x>
 20. He Y, Du WX, Jiang HY, Ai Q, Feng J, Liu Z, et al. Multiplex Cytokine Profiling Identifies Interleukin-27 as a Novel Biomarker For Neonatal Early Onset Sepsis [Internet]. Vol. 47, *Shock*. 2017. p. 140–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000000753>
 21. Yadav AK, Kumar V, Jha V. Heat Shock Proteins 60 and 70 Specific Proinflammatory and Cytotoxic Response of CD4 CD28null Cells in Chronic Kidney Disease [Internet]. Vol. 2013, *Mediators of Inflammation*. 2013. p. 1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/384807>

ANEXO 1

Registro del proyecto institucional



Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes

Dirección General

"2013, Año de la Lealtad Institucional, y Centenario del Ejército Mexicano"

1000.2013:- 000699

México, D.F., a 01 de Octubre de 2013

M. en C. Héctor Flores Herrera
Investigador en Ciencia Médica "C"
Adscrito al Departamento de Inmuno-Bioquímica

Me es grato informar a Usted, y a su grupo de colaboradores, que las Comisiones de Investigación y Ética en Investigación han revisado y emitido el dictamen correspondiente a su proyecto:

"Perfil de secreción de las proteínas de choque térmico y determinación de la expresión de microRNAs en pacientes con desarrollo de preeclampsia"

ACEPTADO

Registro: 212250-3210091

En cuanto al monto económico solicitado por Usted para desarrollar el proyecto mencionado, la asignación dependerá estrictamente de la disponibilidad de los recursos federales correspondientes y, en su caso, de la disponibilidad de los recursos entregados por agencias financiadoras externas.

Me permito hacer de su conocimiento que al término del desarrollo de este proyecto Usted deberá entregar un **informe técnico final**, (según el formato institucional) disponible en www.inper.mx/investigacion.html, para la presentación de productos de investigación, acompañado de los documentos probatorios del mismo.

Le felicito por su desempeño y compromiso institucional y me es grato enviarle un saludo cordial.

Atentamente,

Dr. Javier Mancilla Ramírez
Director General

ANEXO 2

Consentimiento informado



INSTITUTO
NACIONAL DE
PERINATOLOGÍA
Isidro Espinosa de los Reyes

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN SOLICITUD DE EVALUACIÓN Y REGISTRO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TEXTO DECLARATORIO

Estimada señora:

Por medio de la presente le informamos que en el departamento de Inmunobioquímica de este Instituto se está llevando a cabo el estudio denominado

PERFIL DE SECRECIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO Y DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE microRNAs EN PACIENTES CON DESARROLLO DE PREECLAMPSIA.

La preeclampsia es una enfermedad del embarazo y está asociada con los nacimientos antes de llegar a término del embarazo y está asociada con enfermedades de la mamá y del bebé. La preeclampsia, se presenta después de la semana 20 de gestación y clínicamente se manifiesta por la elevación de la presión arterial, dolores de cabeza y problemas visuales.

El principal objetivo de este estudio es cuantificar el incremento de proteínas que están relacionadas con el desarrollo de la preeclampsia.

El estudio consiste en

1. Se le limpiará la zona del antebrazo para tomarle 5 mililitros de sangre, este procedimiento será realizado por el personal médico responsable del Instituto y no representa ningún riesgo para usted.
2. La muestra será analizada en el departamento de Inmunobioquímica de este Instituto donde se determinará la concentración de proteínas asociadas a la preeclampsia.

Su participación en este estudio permitiría contribuir en forma importante a la comprensión del desarrollo de la preeclampsia. En caso de que usted no acepte participar, **no tendrá ninguna repercusión** en la atención de usted o de su hijo(a) en el Instituto, ni tampoco se incrementará el costo de la atención médica que ambos reciban. Así mismo le informamos que usted tiene la libertad de retirarse del estudio sin que tenga ningún efecto sobre la atención médica de usted o de su bebé.

Este estudio no producirá **ningún costo adicional**; así mismo, le informamos que a usted no se le remunerará por su participación. La información que se obtenga del estudio será estrictamente confidencial y será usada sólo para fines de investigación.

Las preguntas que considere necesarias para aclarar todas sus dudas las puede externar con el M en C. Héctor Flores Herrera al teléfono 55 20 99 00 Ext 222 de Lunes a Viernes de 8:00 am a 4:00 pm. También será atendida vía correo electrónico en la dirección floresh8@yahoo.com

Dr. Alejandro Martínez Juárez
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Perinatología
Tel 5520 9900 extensión 316

M. en C. Héctor Flores Herrera
Investigador del proyecto
Instituto Nacional de Perinatología
Tel 5520 9900 extensión 222
Correo electrónico: floresh8@yahoo.com