



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

## ASOCIACION ENTRE LACTOGENO PLACENTARIO Y PREECLAMPSIA

TESIS QUE PRESENTA  
DRA. ALEJANDRA HERRERA ORTIZ  
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

ASESOR DE TESIS:  
DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN



MEXICO. D. F., NOVIEMBRE DEL 2000

285955



Universidad Nacional  
Autónoma de México



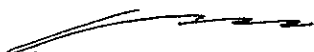
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

  
Dr. Héctor Villarreal Velarde  
Director de Enseñanza

  
Dra. María Teresa Velasco Jiménez  
Subdirectora de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
DIRECCION DE  
INVESTIGACION

~~Dra. María de los Dolores Saavedra Ontiveros~~  
Directora de Investigación

  
Dr. Hugo Bricio Martínez Ayala  
Jefe de la División de Obstetricia

# AGRADECIMIENTOS

## ADIOS

*Por permitirme cumplir las metas que hasta hoy me he fijado*

## A MIS PADRES Y HERMANOS

*Por su apoyo y sacrificios realizados durante mi preparación.*

## A MI ESPOSO

*Por su amor, paciencia comprensión y apoyo.*

## A MIS PROFESORES

*Por compartir sus conocimientos y experiencias en este compromiso de servir.*

## A LAS PACIENTES

*Por la confianza y humildad con la que se ponen en nuestras manos.*

ALEJANDRA

# I N D I C E

INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	19
HIPÓTESIS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	24
TABLAS	26
DISCUSIÓN	31
BIBLIOGRAFÍA	34

## *INTRODUCCIÓN.*

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen las complicaciones medicas mas frecuentes durante la gestación. Se ha calculado que en todo el mundo fallecen aproximadamente 50 mil mujeres cada año por eclampsia. La incidencia y prevalencia combinada de las distintas afecciones hipertensivas del embarazo es de aproximadamente 6 a 8 por ciento con amplias variaciones que dependen de la población, del manejo y de quien realice el diagnóstico. En ocasiones estas alteraciones son mortales y predisponen a complicaciones potencialmente letales como desprendimiento de placenta, insuficiencia renal aguda, hemorragia cerebral, colapso circulatorio y coagulación intravascular diseminada.

La preeclampsia representa la primera causa de mortalidad materna en seis de veintitres países analizados por la OPS y la segunda en nueve mas, y se encuentra entre las primeras cinco causas de morbilidad materna en todos los países de la región. En México, en 1986 ocurrieron 1681 defunciones por complicaciones del embarazo, parto y puerperio y de estas el 20 % se atribuyó a preeclampsia.(1) Durante 1995, las causas más frecuentes de egreso hospitalario en la población de 15 a 44 años de edad fueron las complicaciones del embarazo, el parto y el puerperio, representando el 60% del total de egresos. En este periodo se produjeron 1454 muertes maternas, de las que el 87.1% se debieron a causas

obstétricas directas y de ellas, al desglosarlas, el 28% se debió a preeclampsia y sus complicaciones (2).

Además, la preeclampsia se asocia a retardo en el crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal agudo, secuelas neurológicas en el recién nacido, muerte fetal y neonatal, ruptura hepática, edema pulmonar, derrame pleural, edema o hemorragia cerebral, coma y muerte. Dichos trastornos son de aparición exclusiva durante la gestación humana, con manifestaciones clínicas generalmente después de la vigésima semana, caracterizado por hipertensión y proteinuria que son signos de indiscutible valor pronóstico en relación con el resultado materno y perinatal

Hasta ahora no se conoce su etiología, y no existen predictores seguros para pronosticarla, de allí la importancia del desarrollo de modelos tendientes a conocer su fisiopatogenia, con el eventual aislamiento de marcadores para su identificación temprana. La existencia simultánea de entidades como mola hidatiforme, diabetes mellitus, embarazos múltiples y polihidramios aumenta el riesgo de preeclampsia.

Para explicar la hipertensión que se desarrolla en la preeclampsia se han postulado hipótesis de orden diverso: deficiencias nutricionales, ( por ejemplo: calcio, ácidos grasos  $\Omega$ -3, ácido fólico, ácido ascórbico y tocoferol ) alteraciones en el estrés oxidativo, incrementos en la concentración de agentes vasopresores

( endotelina - 1 ) o mayor sensibilidad a su acción ( angiotensina II ) un desequilibrio prostaciclina / tromboxano A<sub>2</sub>, mecanismos inmunológicos, (TNF- $\alpha$  e Interleucina-6) alteraciones en el metabolismo intracelular de sodio, calcio, magnesio y un estado de sobreactividad del sistema nervioso simpático. Sin embargo, hasta el momento ninguna se considera definitiva.

## FISIOPATOLOGÍA.

En la preeclampsia se ha observado una tendencia familiar, sin que se haya encontrado un patrón hereditario que la explique. Sin embargo, existe acuerdo en la participación de dos elementos centrales en su patogénesis: 1) Placentación anormal y 2) Una alteración generalizada en la función endotelial.

### 1) Placentación anormal.

De manera normal, durante el primer trimestre, las ramas terminales de las arterias uterinas ( arteriolas espirales ) son invadidas por las células de citotrofoblasto. Estas células reemplazan al endotelio y a la pared vascular de las arterias espirales, transformándolas en arterias deciduales con una pared delgada y de baja resistencia. En las mujeres con preeclampsia, la invasión del citotrofoblasto es incompleta debido a que no cambia su fenotipo de proliferativo a invasivo y los vasos arteriales conservan su alta resistencia hasta el término del embarazo(4). La hipoxia placentaria consecutiva, así como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y



la interleucina-1 ( $IL-1$ ), participan en la activación y adhesividad de neutrófilos a las células endoteliales, así como en las síntesis de  $IL-6$ , respectivamente. En la placentación defectuosa, probablemente participen mecanismos genéticos e inmunológicos.

## 2) Alteración generaliza en la función endotelial

Se ha reportado que, en el embarazo con preeclampsia, los neutrófilos se encuentran anormalmente activados y se incrementa su adhesión al endotelio. Probablemente, este mecanismo participe en el daño vascular, a través de la liberación de proteasas y radicales libres de oxígeno. El daño endotelial generalizado conduce a un incremento en la permeabilidad capilar, agregación plaquetaria a través de la activación de los receptores de serotonina tipo 2 ( $5-HT_2$ ) e incremento del tono vascular.

El balance  $PGI_2 / TXA_2$  en el embarazo normal favorece a la  $PGI_2$ , la principal prostaglandina derivada del endotelio, con actividad vasodilatadora y de antiagregante plaquetario, mientras que, en la preeclampsia favorece a  $TXA_2$ , el cual es un producto liberado por las plaquetas con actividad vasoconstrictora y promotora de la agregación plaquetaria.

Existen evidencias de un incremento en la síntesis y actividad del oxido nítrico en el embarazo normal, probablemente por un mecanismo mediado por estrógenos. La inhibición en la síntesis de oxido nítrico se ha observado en las

mujeres con preeclampsia, lo que conduce a un incremento de la presión arterial media y mayor sensibilidad al efecto de diversos agentes vasoconstrictores (7).

En la preeclampsia se ha observado un incremento de endotelina - 1, así como un aumento en la actividad simpática y en la sensibilidad a la angiotensina II. Se ha demostrado que las mujeres con preeclampsia tienen niveles significativamente mayores de sitios de unión plaquetaria a la angiotensina II en comparación a las mujeres normotensas, probablemente, como resultado de la lesión endotelial ( 8 ). En la preeclampsia se ha demostrado un estado de hipercoagulabilidad a través de los hallazgos siguientes: presencia de trombos en diferentes órganos ( riñón,, hígado y cerebro ), incremento de la vía intrínseca de la coagulación, inhibición del sistema fibrinolítico, activación plaquetaria con trombocitopenia por consumo y desarrollo de coagulación intravascular diseminada. Esto frecuentemente se asocia con compromiso hepático o desprendimiento de placenta. La necrosis hepática asociada con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática se ha denominado síndrome de HELLP y es una complicación que se desarrolla en el 20% de las mujeres con preeclampsia grave (9).

La asociación de la preeclampsia con la obesidad y la diabetes, sugiere la posibilidad de que a semejanza con la hipertensión esencial, en esta enfermedad, la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia secundaria puedan participar en su fisiopatogenia (2-4)

Se han propuesto diferentes mecanismos por los que la hiperinsulinemia puede causar hipertensión: activación de la reabsorción renal de sodio, estimulación del sistema nervioso simpático con elevación de catecolaminas plasmáticas, promoción de la proliferación de células del músculo liso vascular, modulación de la conductancia iónica, incremento en los niveles circulantes del potente vasoconstrictor endotelina-1 e hiperreactividad vascular (7). Por lo anterior, resulta de interés estudiar los mecanismos que participan en la resistencia fisiológica a la insulina en el embarazo normal y en el contexto de la preeclampsia. Entre ellos se ha invocado la relevancia del lactógeno placentario humano como uno de los elementos más importantes.

## LACTOGENO PLACENTARIO, INSULINA Y EMBARAZO

El embarazo es un estado fisiológico que provoca una reducción en la capacidad de la insulina para estimular la utilización de glucosa y un incremento en la secreción de insulina de la célula  $\beta$  del islote pancreático (5,6). De modo tal que, tanto un incremento como una disminución en la sensibilidad a la acción de la insulina en relación al embarazo normal se considerarían condiciones anómalas.

En el transcurso del embarazo, la capacidad de la insulina para estimular la utilización de la glucosa disminuye en un 50 a 70%, mientras la respuesta secretoria de insulina a nutrientes como la glucosa se incrementa dos a tres veces, lo que permite que aún bajo ayuno materno se conserve la transferencia materno - fetal de

glucosa. En general, las alteraciones en la fisiología de la insulina son paralelas al crecimiento de la unidad feto-placentaria y a los niveles circulantes de diversas hormonas, que a su vez afecta la utilización periférica de glucosa ( 7 ), entre ellas se incluyen de manera importante el lactógeno placentario humano ( hLP ) y las hormonas esteroideas, las cuales han demostrado modular la función de la célula  $\beta$  del islote pancreático, incrementando la secreción de insulina estimulada por glucosa, disminuyendo el umbral de glucosa para estimular la secreción de insulina, incrementando el acople entre células  $\beta$  , provocando hipertrofia e hiperplasia del islote con un incremento del radio  $\beta$ : $\alpha$  e indirectamente a través de participar en los mecanismos de resistencia a la acción de la insulina en la utilización de glucosa ( 8 ~ 10 ) lo anterior sugiere la posibilidad de que la preeclampsia se asocie a una alteración en alguna o en todas las hormonas que participan en el estado de resistencia a la insulina durante el embarazo

El hLP es una hormona glicoproteica constituida por 191 residuos de aminoácidos y con un peso molecular de 21.6 kD. Está relacionada química y biológicamente con la hormona del crecimiento, y es un producto de síntesis principalmente del sincitiotrofoblasto, aún cuando también se ha identificado en el trofoblasto invasor intermedio. Se incrementa progresivamente a través del embarazo hasta alcanzar la semana 36 de gestación, momento en el que su concentración alcanza 5 a 15  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ( 11 ). Además de sus efectos sobre la actividad de la célula  $\beta$  del islote pancreático, el hLP estimula la síntesis de factores de crecimiento similares a la insulina ( IGFs ), en una manera semejante a la hormona

de crecimiento ( 12 ), induce movilización de glicerol y de ácidos grasos libres, y reduce la tolerancia a los carbohidratos, sin que hasta por el momento se conozcan sus mecanismos de acción.

Resulta de interés la conexión que se establece entre el hLP y la producción de IGF-1, el cual a su vez incrementa la síntesis de hLP, en un mecanismo que al menos teóricamente tiende a la retroalimentación positiva.

De manera semejante, se establece un circuito de regulación positiva entre las secreciones de IL-6 y de hLP. Esta relación puede, desde una perspectiva fisiopatológica, ser importante debido a que la IL-6 es una citocina que se ha vinculado a la lesión endotelial, un elemento central en la patogénesis de la preeclampsia

Durante el embarazo normal se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sin embargo, la presión sanguínea no se incrementa en respuesta al aumento en la concentración de angiotensina II (Ang II), sino al contrario, disminuye la resistencia vascular y la presión sanguínea diastólica . La resistencia a la Ang II durante el embarazo se puede explicar por un incremento en la síntesis de PGI<sub>2</sub> y de ON. La pérdida de esta respuesta en el embarazo se ha relacionado con el desarrollo de preeclampsia.

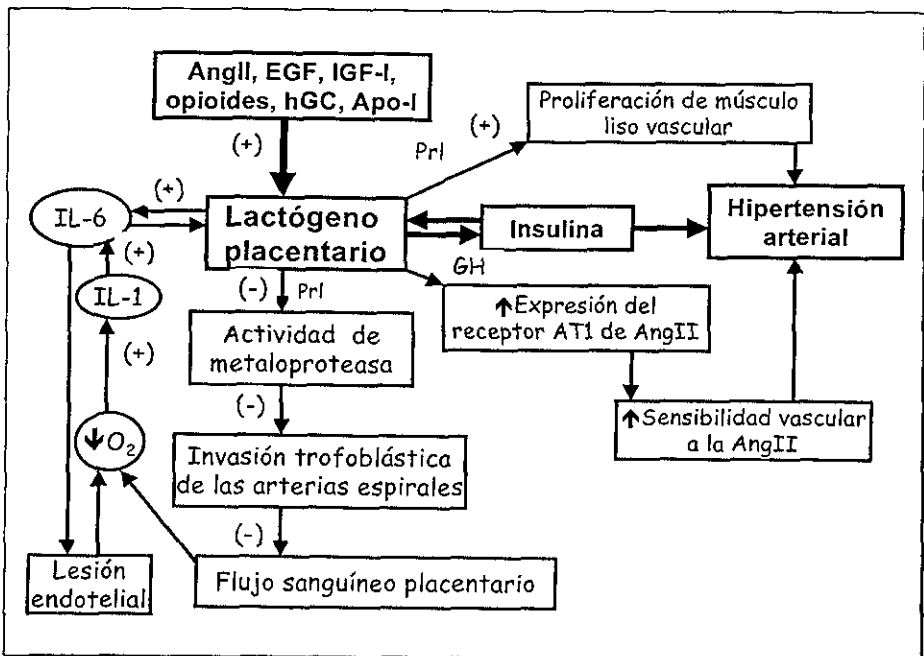
Existen evidencias que reportan la participación de la hGH y posiblemente de la Prl, en la inducción de la expresión del receptor vascular AT<sub>1</sub> de angiotensina II, incrementando así la sensibilidad a este agente vasopresor (13). Debido a la relación estructural y funcional que ambos péptidos mantienen con el hLP, es posible que éste sea capaz de inducir la expresión del receptor AT<sub>1</sub>, lo que provocaría un incremento en la sensibilidad vascular a la Ang II dentro del embarazo, lo que como fue comentado en el párrafo anterior, constituye un hallazgo observado en las mujeres preeclámpticas.

Se ha demostrado que la Prl tiene la capacidad de inhibir la actividad enzimática de algunas metaloproteasas a través de favorecer la expresión del inhibidor tisular de metaloproteasa tipo 1 (TIMP-1) (14). El incremento en la expresión del TIMP-1 por Prl y probablemente por el hLP provocaría una disminución en la invasión trofoblástica de las arterias espirales, conservando un circuito arterial de alta resistencia y una disminución en el flujo sanguíneo placentario, lo que conduciría a un estado de hipoxia en el trofoblasto, que se ha demostrado constituye un estímulo en la producción de citocinas (TNF- $\alpha$  e IL-1). La IL-1 es un estímulo para la síntesis de IL-6, citocina que participa tanto en la síntesis de hLP como en el daño endotelial.

Además, la Prl induce proliferación de células musculares lisas vasculares (15), lo que de corroborarse para el hLP, favorecería la aparición de un estado hipertensivo dependiente de un aumento en la resistencia vascular, provocando

mayor lesión endotelial, disminución de la perfusión tisular y liberación de citocinas placentarias.

Lo anterior, sugiere la posibilidad de relacionar al lactógeno placentario con la sensibilidad a la insulina y preeclampsia. Existen grupos que han relacionado en forma aislada, tanto una mayor secreción de lactógeno placentario como hiperinsulinemia con la aparición de preeclampsia, sin embargo, nuestra hipótesis sugiere que puede tratarse de un mecanismo único (16,17) No obstante existen autores que no han demostrado esta relación (Fig. 1).



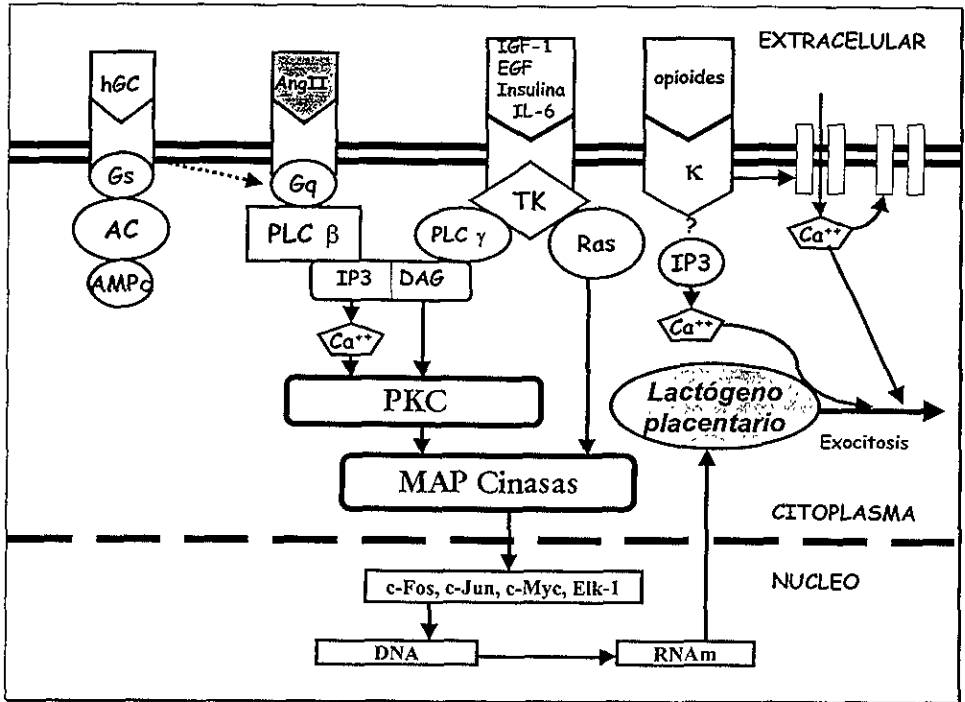
De acuerdo con lo anterior, resulta el interés por estudiar los mecanismos que participan en la regulación de la síntesis y secreción de lactógeno placentario en la placenta preecláptica en comparación a placentas normales.

Por otra parte, se ha demostrado que análogos sintéticos del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), IGF-1, la apolipoproteína-I, la activación de la proteína cinasa C (PKC), el sistema opioide y la angiotensina II, los dos últimos vía un mecanismo de influjo de calcio, incrementan la secreción de hLP (18,19). Entre las vías que participan en la secreción de hLP se encuentran las que dependen de la activación de proteínas G, tal es el caso de los receptores para angiotensina II y de gonadotropina coriónica (hGC). En un estudio reciente (20), no se encontraron diferencias en condiciones basales en la expresión de diferentes proteínas G entre placentas normales y preeclápticas. Sin embargo, se ha demostrado que en la placenta preecláptica se expresa una forma anormal del receptor de EGF, hallazgo que por el momento carece de un significado biológico definido. Es conveniente recordar que los mecanismos intracelulares activados por EGF, IGF-1 e insulina dependen principalmente de la actividad enzimática de tirosina cinasa. Esta actividad enzimática tiene la capacidad de relevar el mensaje intracelular inductor de proliferación y diferenciación celular a través de diferentes rutas, que incluyen a la vía de las cinasas activadas por mitógeno (MAP cinasas) o a la de los fosfoinosítidos, calcio y PKC por intermedio de la fosfolipasa C- $\gamma$ , así como modular la actividad de la proteína Ras, y de esta manera incidir tanto en la



transcripción de genes específicos (p ejemplo. c-fos, c-myc), así como en la actividad de sus productos como factores de transcripción. Las perturbaciones en esta vía tendrían la capacidad de alterar los procesos de síntesis y secreción de hLP, así como el estado de diferenciación del trofoblasto

Así, resulta la importancia de determinar la participación de algunos protooncogenes centrales en los procesos de síntesis y secreción de hLP y de diferenciación celular en condiciones normales y de preeclampsia (Fig. 2).



## *JUSTIFICACIÓN.*

Debido a que la preeclampsia continúa siendo un problema importante de salud en nuestra población y en muchas mas, es necesario indagar sobre todas las posibles causas involucradas en la fisiopatología de esta entidad, para poder establecer un adecuado control desde el inicio de la gestación y un manejo más específico cuando ya se encuentre establecida la patología.

De este proyecto de investigación se pretende obtener resultados que contribuyan a dilucidar los mecanismos involucrados en la resistencia a la insulina del embarazo y su presencia en condiciones de preeclampsia

# OBJETIVOS.

## GENERAL

Determinar la expresión de lactógeno placentario en tejido trofoblástico y su concentración plasmática , en mujeres con preeclampsia severa en comparación con embarazos normales.

## ESPECÍFICOS

- (a) Determinar por inmunohistoquímica las diferencias en la expresión de lactógeno placentario en tejido obtenido de placenta proveniente de embarazos normales y de embarazos complicados con preeclampsia severa.
- (b) Comparar las concentraciones séricas medidas por radioinmunoanálisis específico de lactógeno placentario en mujeres embarazadas sanas con las de mujeres embarazadas con preeclampsia severa.

## *HIPÓTESIS*

Si el lactógeno placentario humano es una hormona que participa en la resistencia a la insulina que ocurre durante el embarazo normal y la preeclampsia se ha considerado un estado de resistencia a la insulina, entonces la concentración del lactógeno placentario se encontrará incrementada en las mujeres con preeclampsia severa en comparación con embarazos normales.

# *MATERIAL Y MÉTODOS.*

I. Con el objeto de determinar la expresión de hLP por la técnica de inmunohistoquímica en el tejido placentario proveniente de embarazos normales y compararla con la placenta de embarazos complicados con preeclampsia se utilizaron 20 placentas humanas, divididas de manera equitativa en cuatro grupos:

I) normales de término; II) normales pretérmino; III) preeclámpticas de término y; V) preeclámpticas pretérmino.

Se considera embarazo de término, el que ocurre entre las 37 y 41 semanas de embarazo, a partir del primer día de la última menstruación. Las placentas pretérmino se obtuvieron de embarazos que se interrumpieron después de la semana 32 y antes de la 37 por condiciones diferentes a la preeclampsia y que no se asociaban a trastornos hipertensivos, nefropatías, diabetes o cualquier trastorno con reconocida afección placentaria. Los cortes se realizaron de fragmentos obtenidos a 5 cm. del cordón umbilical y excluyendo áreas de hemorragia o en presencia de un hematoma retroplacentario.

La inmunohistoquímica fué realizada en cortes de 4 micras de espesor incluidos en parafina, utilizando anticuerpos específicos contra lactógeno

placentario humano. La inmunotinción se realizó con la técnica de estreptavidina-peroxidasa (Dako LSAB® + kit peroxidase, CA USA) empleando diaminobenzidina como cromógeno.

Para la interpretación de los resultados se consideraron sólo las observaciones en las que concordaron dos observadores independientes con el mismo nivel de experiencia y ciegos al origen de los tejidos.

El estudio histopatológico se realizó evaluando las tinciones de hematoxilina/eosina y las inmunotinciones específicas bajo microscopía de luz con un aumento 10x - 40x.

Los parámetros a evaluar fueron: integridad del sincitiotrofoblasto, presencia de citotrofoblasto, nudos sincitiales, densidad de vasos fetales, existencia de trombos, membranas vasculosincitiales, proporción de estroma vellositario, la presencia de calcificaciones y depósitos de fibrina en el espacio intervelloso. Las inmunotinciones fueron categorizadas como ausente (0), positiva débil (+), positiva intermedia (++) , positiva intensa (+++). La proporción de vellosidades teñidas, se ordenaron como menor del 50% (0), entre el 50-100% (+) y 100% (++). Así mismo, se determinó el grupo celular inmunopositivo y la localización entre las placas basal y coriónica con mayor intensidad de la tinción.

II. Con el objeto de determinar las diferencias en las concentraciones séricas de hLP se incluyeron 20 mujeres embarazadas entre 15 y 25 años de edad, primigrávidas, con feto único vivo y edad gestacional de 35 a 41 semanas de gestación calculada a partir del primer día de la última menstruación, sin antecedentes de trastornos metabólicos, renales y cardiovasculares que constituyeron el grupo control, y sus resultados se compararon con los de 15 mujeres con embarazo complicado con preeclampsia severa y que cumplían con el resto de los criterios de inclusión. Se cuantificaron además la concentración de hemoglobina y el hematocrito con objeto de descartar que las diferencias se debieran a hemoconcentración.

Las concentraciones de hLP fueron medidas por radioinmunoanálisis específico en fase sólida utilizando como radiomarcador <sup>125</sup>I, con una sensibilidad de 0.12 µg/mL (Diagnostic Products Corporation®, Los Angeles CA).

Para el análisis de los datos se empleó la prueba de t de Student para grupos independientes y cuando la normalidad no se alcanzó se empleó la prueba de la U de Mann-Whitney. Se consideró una diferencia como estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS.

La descripción de la edad de las pacientes, paridad, y condiciones al nacimiento de los recién nacidos se muestra en la Tabla I.

El estudio de la placenta sobre bases morfológicas no reveló ninguna diferencia en términos de grupos celulares, presencia de membranas de intercambio (vasculosincitiales), depósitos de fibrina intervellosa, nudos sincitiales, proporción de estroma vellositario y trombos en vasos fetales, al comparar las placentas preeclámpticas y los controles en ambos periodos de la gestación (Tabla II). Al analizar las inmunotinciones, el lactógeno placentario se observó exclusivamente en el sincitiotrofoblasto. Para el lactógeno placentario la tinción fue intensa (+++) en el 100% de las vellosidades, mientras que para la placenta preeclámptica lo fue entre el 50-100% de las vellosidades sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Las mismas condiciones se observaron al dividir a la muestra por edad gestacional. La tinción fue mayor entre las placas coriónica y basal. No se observó la presencia de citotrofoblasto, ni trofoblasto intermedio (Tabla III).

Al agrupar las placentas de acuerdo a sus edad gestacional, se observó la disminución de estroma en condiciones normales entre el pretérmino y la placenta de término, mientras que en la preeclampsia no se observó la compactación de la vellosidad.



Las mediciones de las concentraciones plasmáticas de hLP no demostraron diferencias estadísticamente significativas, al comparar a las mujeres con preeclampsia severa y embarazo normal. (Tabla IV, Fig. 3)

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS Y CONDICIONES AL NACIMIENTO.

	NORMAL TERMINO (n=5)	PREECLAMPSIA TERMINO (n=5)	NORMAL PRETERMINO (n=5)	PREECLAMPSIA PRETERMINO (n=5)
EDAD: años (media $\pm$ DS)	24,75 $\pm$ 10,7	24 $\pm$ 9	21,50 $\pm$ 1,3	21,25 $\pm$ 4,11
PARIDAD (mediana)	3	1,5	1,5	1,5
PESO DEL RN: gr (media $\pm$ DS)	2705 $\pm$ 287	3143 $\pm$ 484	1693 $\pm$ 222	1510 $\pm$ 465
APGAR 5' (media $\pm$ DS)	9	8 $\pm$ 0,44	8,0 $\pm$ 0,7	7,8 $\pm$ 0,83

TABLA II. PATRONES DE INMUNOTINCIÓN EN LA PLACENTA A TÉRMINO Y PRETÉRMINO, NORMAL Y PREECLÁMPTICA.

	NORMAL TERMINO	PREECLAMPSIA TERMINO	NORMAL PRETERMINO	PREECLAMPSIA PRETERMINO
TINCIÓN HLP	<i>/intensa</i>	<i>/intensa</i>	<i>/intensa</i>	<i>/intensa</i>
PROPORCIÓN DE VELLOSIDADES TEÑIDAS HLP (%)	<i>100</i>	<i>50-100</i>	<i>100</i>	<i>50-100</i>

TABLA III. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LAS PLACENTAS PREECLÁMPTICAS Y PLACENTAS DE EMBARAZOS SANOS.

	NORMAL TERMINO	PREECLAMPSIA TERMINO	NORMAL PRETERMINO	PREECLAMPSIA PRETERMINO
NUDOS SINCITIALES	<i>Presentes</i>	<i>Presentes</i>	<i>Presentes</i>	<i>Presentes</i>
MEBRANAS DE INTERCAMBIO	<i>Presentes</i>	<i>Presentes</i>	<i>Presentes</i>	<i>Presentes</i>
ESTROMA VELLOSITARIO	<i>Intermedio</i>	<i>Abundante</i>	<i>Abundante</i>	<i>Abundante</i>
DENSIDAD DE VASOSFETALES	<i>5 o más</i>	<i>5 o más</i>	<i>5 o más</i>	<i>5 o más</i>
TROMBOS	<i>Ausentes</i>	<i>Ausentes</i>	<i>Ausentes</i>	<i>Ausentes</i>
CALCIFICACION	<i>Ausentes</i>	<i>Escasas</i>	<i>Ausentes</i>	<i>Escasas</i>
FIBRINA INTERVELLOSA	<i>Escasa</i>	<i>Abundante</i>	<i>Escasa</i>	<i>Escasa</i>

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

TABLA IV. CONCENTRACIONES DE LACTÓGENO  
PLACENTARIO EN EMBARAZOS NORMALES Y CON  
PREECLAMPSIA SEVERA

	CONTROL	PREECLAMPSIA	P
Hemoglobina (gr/dL)	10.83 ± 1.78	11.33 ± 2.41	NS
Hematocrito (%)	33.85 ± 4.50	34.32 ± 6.64	NS
Lactógeno Placentario (µg/mL)	9.55 ± 3.21	7.97 ± 3.47	NS

# CONCENTRACION SERICA DE LACTOGENO PLACENTARIO

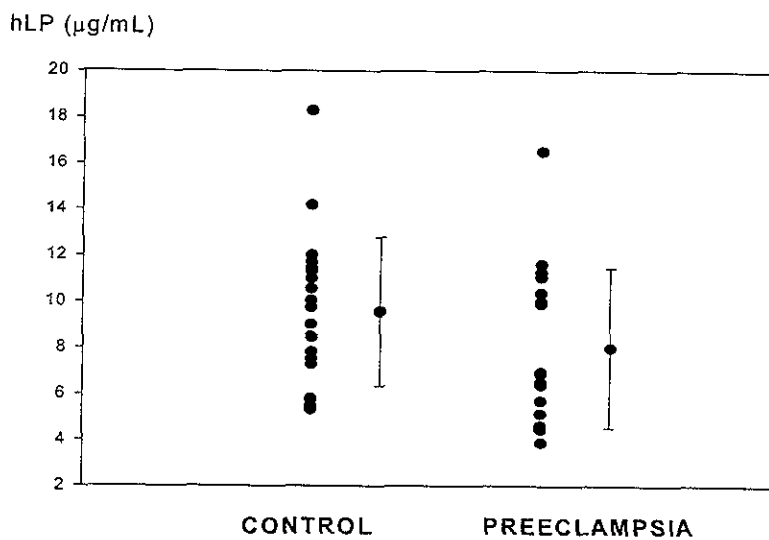


Fig 3

## DISCUSIÓN.

Desde la perspectiva del estudio histopatológico, se confirmó la mayor presencia de depósitos de fibrina y calcio en las placentas de embarazos complicados con preeclampsia, aún cuando el análisis estadístico de los resultados, no demostró diferencias entre las observaciones realizadas en placentas preeclámplicas y las provenientes de embarazos normales.

Así mismo, se observó que la disminución del estroma vellositario observada entre las placentas normales de pretérmino y las de término, considerado esto como un hallazgo normal, no se observó en el caso de la preeclampsia. Lo que corrobora desde una perspectiva histológica la observación realizada por diversos autores sobre una alteración en la diferenciación y maduración de la placenta preeclámptica

La ausencia de diferencias entre las placentas normales y preeclámplicas sobre bases histológicas , valorando los patrones de tinción con marcadores hormonales de función placentaria, indica que los cambios placentarios macro y microscópicos observados en la preeclampsia (hemorragia, infarto, depósitos de fibrina y calcio, etc.) corresponden al efecto de las modificaciones en el flujo sanguíneo útero-placentario que conducen a hipoxia y no a cambios en la estructura de la placenta como un evento primario. Es importante considerar que en la selección de los cortes destinados para estudio, se excluyeron las zonas con lesión macroscópicamente evidente. De acuerdo a lo anterior podemos sugerir que los

cambios en la placenta preecláptica corresponden a un estado de hipoxia generalizada y no a alteraciones específicas. Lo que se fundamenta en la ausencia de modificaciones microestructurales importantes en sitios placentarios sin alteraciones macroscópicas

Diversos autores se han referido de la preeclampsia como un estado de resistencia a la insulina, de donde surgió el interés por estudiar intencionadamente en esta condición a los factores que participan en las alteraciones en el metabolismo de lípidos y carbohidratos que ocurren normalmente en el embarazo. Entre ellos se han identificado a hormonas proteicas como el hLP y esteroides como cortisol, progesterona y andrógenos. El hLP pertenece a una familia de péptidos que incluyen a la prolactina y a la hormona de crecimiento, ambas con respuestas reconocidas en el metabolismo y en los procesos de proliferación y diferenciación celular. Por lo anterior se propuso un modelo hipotético en el que el hLP aparece vinculado a una serie de fenómenos implicados en la patogénesis de la preeclampsia. Los resultados obtenidos en el presente estudio no corroboraron la hipótesis planteada ya que no existieron diferencias significativas entre las determinaciones séricas en mujeres normotensas y en mujeres con preeclampsia. De igual manera, no se observaron diferencias en la inmunotinción a hLP en el tejido placentario obtenido de mujeres en ambas condiciones. De esta manera podemos concluir que en condiciones a término o cercanas a éste, el hLP al parecer no se encuentra vinculado con los mecanismos fisiopatogénicos de la preeclampsia. De este estudio no es posible excluir una participación del hLP en los mecanismos que conducen o



exacerban la preeclampsia. Sin embargo, hay que recordar que el hLP no es la única hormona involucrada en los cambios observados en la fisiología de la insulina y la utilización periférica de glucosa, por ello es necesario continuar investigando sobre las posibles hormonas involucradas en el estado de resistencia a la insulina y con ello contribuir a esclarecer uno de los mecanismos involucrados en la etiología de esta patología, para poder establecer una prevención y manejos adecuados y evitar las variadas complicaciones materno fetales a las que conlleva la preeclampsia.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Mora G, Yunes J. Mortalidad materna : una tragedia ignorada. En : Género, mujer y salud en las Américas. Gómez E (Ed) Organización Panamericana de la Salud 1993. Publicación científica No. 54, pp 68-86.
2. Sechi LA, Tedde R, Manigliano A, et al. Insulin resistance and beta cells hypersecretion in essential hypertension. *J Hypertens* 1990; 8:87-9.
3. Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension : a metanalysis. *Arch Int Med* 1992; 152:1469-51.
4. Reaven GM, Chang H. Relationship between blood pressure, plasma insulin and triglyceride concentration and insulin action in SHR and WKY rats. *Am J Hypertens* 1991; 4:34-8.
5. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, et al. Insulin sensitivity and B cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1008.
6. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. *Diabetes* 1985; 34:380.
7. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:341.

8. Nielsen JH. Effects of growth hormone, prolactin and placental lactogen on insulin content and release and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured pancreatic islets. *Endocrinology* 1982; 110:600.
9. Sorenson RL, Johnson MG, Parsons JA, et al. Decreased glucose stimulation threshold, enhanced insulin secretion and increased beta cell coupling in prolactin treated rats. *Pancreas* 1987; 2:283.
10. Sorenson RL, Brelje TC, Hegre OD, et al. Prolactin (in vitro) decreases the glucose stimulation threshold, enhances insulin secretion and increases dye coupling among islet B cells. *Endocrinology* 1987; 121:1447.
11. Sakbun V, Ali SM, Lee YA, et al. Immunocytochemical localization and messenger ribonucleic acid concentrations for human placental lactogen in amnion, chorion, decidua and placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1310-17
12. Sara V, Hall V. Somatomedins and the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23:765.
13. Spellacy WN, Cohen WP, Carlson KL. Human placental lactogen as a measure of placental function. *Am J Obstet Gynecol* 1967, 97:560.
14. Spellacy WN, Bhui WC, Birke SD. The effectiveness of human placental lactogen as an adjunct in decreasing perinatal deaths. *Am J Obstet Gynecol* 1975, 121:835.
15. Morrison I, Green P, Odmen B. The role of human placental lactogen assays in antepartum fetal assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 136:1055

16. Murai JT, Muzykanskiy E, Taylor RN, Maternal and fetal modulators of lipid metabolism correlate with the development of preeclampsia. *Metabolism* 1997; 46:963-7.
17. Kaaja R, Tikkanen MJ, Vinikka L, et al. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995;85:353-6
18. Handwerger S, Quarfordt S, Barrett, et al. Apolipoproteins AI, AII, and CII stimulate placental lactogen release from human placental tissue. A novel action of high density lipoprotein apolipoproteins. *J Clin Invest* 1987;79:625-8.
19. Wu YQ, Handwerger S. High density lipoproteins stimulate molecular weight 80K protein phosphorylation in human trophoblast cells: evidence for a protein kinase C-dependent pathway in human placental lactogen release. *Endocrinology* 1992; 131:2935-40.
20. Petit A, gallo PN, Bellabarba D, et al. The modulation of placental lactogen release by opioids: A role for extracellular calcium. *Mol Cell Endocrinol* 1993, 90:165-170.
21. Petit A, Geoffroy P, Bélisle S. Expression of G proteins in human placentas from pregnancies complicated by gestational hypertension. *Life Sci* 1997; 60:953-960.
22. Ruzycky AL, Jansson T, Illsley NP. Differential expression of protein kinase C isoforms in the human placenta. *Placenta* 1996; 17:461-469.