

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE MOLÉCULAS  
DE ADHESIÓN (P, L Y E- SELECTINA) EN MUJERES  
GESTANTES CON Y SIN PREECLAMPSIA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :**

**JORGE GONZÁLEZ VALENCIA**

**DIRECTORA DE TESIS:**

**DRA. MARIA EUGENIA CHAVARRIA OLARTE**

**2006**



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.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	6
DEFINICIÓN	9
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO	9
CLASIFICACIÓN DE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA	10
DIAGNÓSTICO	11
FISIOPATOLOGÍA	12
IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA	16
IMPLANTACIÓN NORMAL DE LA PLACENTA	18
INVASIÓN TROFOBLÁSTICA INCOMPLETA	21
ETIOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA	23
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA	28
FACTORES DE RIESGO	29
PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA	31
MARCADORES BIOQUÍMICOS	32
ESPECIFICIDAD, SENSIBILIDAD, Y VALOR PREDICTIVO	33

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN	34
MOLÉCULAS DE ADHESIÓN SOLUBLES	42
ADHESIÓN INTERCELULAR, MATRIZ EXTRACELULAR, MOLÉCULAS DE ADHESIÓN	44
PROCESO INFLAMATORIO	45
HIPÓTESIS	47
OBJETIVO	47
MATERIALES Y MÉTODOS	48
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55
RESULTADOS	56
CONCLUSIONES	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
TABLAS	75
FIGURAS	84

## AGRADECIMIENTOS

A Amalia Valencia, mamá gracias por tu cariño,  
comprensión y apoyo incondicional.

A Mariana Westrup, por haberme impulsado a dar  
este importante paso en mi vida y por tu amor.

A Rodrigo González, el hijo más hermoso y cariñoso, te amo.

A Maria Eugenia Chavarria, por transmitirme pacientemente  
sus conocimientos y experiencia y por su amistad.

A mis hermanas Yolanda y Angélica, tan diferentes  
pero siempre están presentes en mi vida.

A Yolanda García, por tus múltiples consejos militares.

A Angie Ramírez , por tu amistad y entusiasmo ante la vida.

A mis amigos, Alex, Manolo, Linda, Arturo, Armando, Bety, Jaime, a  
todos por escucharme y entender mis ausencias físicas.

## **INTRODUCCIÓN**

---

La preeclampsia-eclampsia es un síndrome que se conoce desde los tiempos de Hipócrates (1). Actualmente se postula que es una patología multifactorial y multisistémica. Existen evidencias que señalan que la preeclampsia-eclampsia es el resultado de una implantación deficiente del trofoblasto, asociada a mecanismos inmunogenéticos (2,3). Esta implantación deficiente se traduce en una perfusión restringida del tejido placentario, lo cual induce la liberación de varios factores a la circulación sistémica, que modifican la estructura y la función de las células endoteliales, activan la cascada de coagulación y aumentan la sensibilidad a los agentes vasopresores circulantes (4,5). Estos agentes inducen una vasoconstricción generalizada y un aumento en la resistencia vascular sistémica, con perfusión restringida de los órganos maternos (principalmente riñón, hígado y cerebro) así como una distribución anormal de los líquidos en el espacio extravascular (4,5,6). Estos cambios patológicos generalmente anteceden al incremento observado en la presión sanguínea.

Varias observaciones sustentan que la interacción normal entre el trofoblasto y las células del endometrio está basada en el control de la expresión de moléculas de superficie celular. Se ha demostrado que las concentraciones de moléculas asociadas con el daño endotelial, la coagulación y la vasoconstricción están alteradas en la preeclampsia. El daño endotelial, la activación de neutrófilos y un incremento en el nivel de citocinas en las mujeres con preeclampsia, son procesos de la enfermedad que pueden ser resultado de la modulación de la expresión y unión de moléculas de adhesión. El incremento en la expresión de moléculas de adhesión contribuye a la fijación de leucocitos y su retención en el tejido decidual (7).

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

---

En 1978, Leon Chesley publicó un libro dedicado a los trastornos hipertensivos del embarazo, contribuyendo a la investigación en medicina reproductiva y dando como resultado un avance logarítmico en aspectos como la prevención, patogenia y el tratamiento de los desórdenes hipertensivos relacionados con la morbilidad y muerte materno-fetal. Gran parte de esta morbilidad se ha vinculado con la preeclampsia, trastorno en que la elevación de la presión arterial es solo un aspecto de una enfermedad sistémica. Menciona en su libro titulado "*Hypertensive Disorders in Pregnancy*" una perspectiva histórica de los trastornos hipertensivos y su dinámica conceptual de diferentes autores que contribuyeron a explicar las complicaciones del embarazo (1).

Algunos autores alemanes como Knapp (1901) y Kossmann (1901), escribieron sobre la historia de la eclampsia. Citan a Hipócrates comentando la susceptibilidad de la mujer gestante a las convulsiones y su pronóstico. Hipócrates (siglo IV AC), en sus aforismos (sec. VI, núm. 30), escribió: "es letal para una gestante el que haya convulsionado con cualquier enfermedad aguda". Galeno en el siglo II de nuestra era, comentó que la epilepsia, la apoplejía, las convulsiones y la tetania eran especialmente letales. Es importante mencionar que Galeno especificó trastornos convulsivos y tal vez tenía en mente lo que hoy se conoce como eclampsia.

Gutsch (1776), puede haber sido el primer obstetra alemán en usar la palabra eclampsia y durante una generación el uso parece haberse confinado al centro donde laboraba. Kossmann (1901), escribió que la palabra reapareció en Francia en 1844, pero Ryan (1831) dijo que generalmente se utilizaba ahí en esa época.

Esto se confirma por la lista de publicaciones en el Index-Catalogue of the Library of the Surgeon General's Office (1890) donde aparece la palabra eclampsia en los títulos de 31 libros de seis países europeos antes de 1845, muchos de ellos de Francia.

El uso de la palabra eclampsia por Dossier de Sauvages (1739), como nombre genérico de las convulsiones de causa aguda persistió durante más de 200 años. El Stedman's Medical Dictionary (1957) definió a la eclampsia como "convulsiones de carácter epileptoide" e incluyó diversas variedades. Se definía a la eclampsia puerperal como "convulsiones de origen urémico u otro que ocurren en la parte final del embarazo o en el trabajo de parto", no se mencionó el puerperio. En la vigésima edición en 1961 se descartó a todas las definiciones excepto la obstétrica: "coma y convulsiones que pueden aparecer durante o inmediatamente después del embarazo relacionados con proteinuria, edema e hipertensión". Se describió a la eclampsia puerperal como la que ocurre después del parto, lo que es técnicamente correcto pero una guía errónea para la interpretación de gran parte de las publicaciones del siglo XIX.

Durante la segunda mitad del siglo XIX la patología y la medicina alcanzaron pleno desarrollo. Con el propósito central de conseguir una explicación teórica sólidamente cimentada de la enfermedad, se recurrió de modo sistemático a los conocimientos físicos, químicos y biológicos, pasando a ser la investigación de laboratorio la principal fuente de los conocimientos médicos (8).

La patología experimental, que cristalizó en manos de Claude Bernard y la contribución de Rudolf Virchow, fundador de la teoría celular, introdujeron nuevos conceptos en la fisiología renal. Suele acreditarse a Lever (1843) el descubrimiento



de la proteinuria en la eclampsia. Lever atribuyó la proteinuria a congestión renal producida por compresión de las venas renales por el útero voluminoso.

Simpson (1843) describió que las pacientes con convulsiones puerperales casi invariablemente tenían albúmina en la orina y algunas complicaciones de hidropesía acompañantes, o mas bien precedentes. Mohamed (1874) concluyó que las convulsiones puerperales y la albuminuria participaban en el trastorno predisponente de presión arterial alta durante el embarazo. En el año de 1875 se asoció a la hipertensión arterial con la preeclampsia.

Al principio del siglo XX el término toxemia fue introducido para describir la creencia de que el síndrome reflejaba una autointoxicación de/o por agentes nocivos que se acumulaban en la circulación materna. En esa época se inicia también el análisis histológico de los órganos de mujeres que habían padecido preeclampsia. Uno de los hallazgos que llamó poderosamente la atención a los investigadores fue la presencia de múltiples infartos en el tejido placentario de estas mujeres. Cuando se inyectaron extractos de estas placentas en modelos experimentales se reportó que causaban espasmos del lecho vascular, produciendo convulsiones, necrosis hemorrágica del lóbulo hepático y daño endotelial del glomérulo renal.

Bell (1982) fue el primero en describir el engrosamiento del endotelio glomerular característico de la eclampsia. Estas observaciones han sido examinadas extensamente desde entonces y han sido morfológicamente refinadas por Spargo y col. “La asociación de hipertensión, daño glomerular y proteinuria llevó a la propuesta de que el vasoespasmo y la hipoxia pueden estar subyacentes en la fisiopatología de este síndrome enigmático” (1).

## **DEFINICIÓN**

---

---

La preeclampsia-eclampsia es un padecimiento multisistémico que se inicia con el embarazo, clínicamente se detecta a partir de la vigésima semana de gestación y se presenta durante todo el embarazo y aún en el posparto. Esta patología clínicamente se caracteriza por presentar hipertensión arterial, proteinuria, edema y, en la eclampsia, convulsiones y/o coma.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS ESTADOS HIPERTENSIVOS**

### **ASOCIADOS AL EMBARAZO**

---

---

- Hipertensión arterial inducida por el embarazo (o hipertensión gestacional):

Aparece después de la semana 20 de gestación en una mujer normotensa previamente. No se asocia a proteinuria ni edema y se divide en leve (tensión arterial igual o mayor de 140/90 mm Hg pero menor de 160/110) y severa (tensión arterial de 160/110 o más) (9).

- Hipertensión arterial crónica (asociada al embarazo):

La definición más aceptada de hipertensión es una presión sanguínea de 140/90 mm Hg o más, antes del embarazo o antes de la semana 20 y que persiste más allá de las 6 semanas post-parto. Obedece a diversas etiologías (9).

- Hipertensión arterial crónica más preeclampsia sobreagregada:

Se define como exacerbación de la hipertensión arterial en una mujer hipertensa crónica diagnosticada (elevación por lo menos de 30 mm Hg en la tensión sistólica y 15 mm Hg en la tensión diastólica, sobre las cifras existentes en el primer trimestre del embarazo o antes de éste) junto con el desarrollo de la proteinuria, edema generalizado y/o hiperuricemia (9).

## **CLASIFICACIÓN DE LA PREECLAMPSIA**

---

---

Con el propósito de estandarizar el manejo clínico de la preeclampsia, ésta se ha dividido en leve y severa:

**Preeclampsia leve:** Paciente embarazada con T.A. de 140/90 mm Hg o más, pero menos de 160/110 mm Hg; proteinuria de 300 mg por litro o más, pero menos de 2 g, o su equivalente en tira reactiva.

**Preeclampsia severa:** Paciente embarazada con T.A. de 160/110 mm Hg o más, con la paciente en reposo en cama, en dos ocasiones con un mínimo de diferencia de 6 horas entre uno y otro registro; proteinuria de 2 g o más en orina de 24 horas, o bien 3+ a 4+ en examen con tira reactiva en una muestra de orina tomada al azar; oliguria (diuresis de 24 horas menor de 400ml), edema equivalente a ++ o más y/o trastornos cerebrales o visuales (como alteración de la conciencia, cefalea, fosfenos, visión borrosa, diplopía), y/o dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho del abdomen (dolor en barra), y/o edema pulmonar, y/o cianosis, y/o función hepática alterada, y/o trombocitopenia.

Una de las complicaciones de la preeclampsia severa es el denominado “Síndrome de HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)”. Se caracteriza por la presencia de uno o más de los síntomas de preeclampsia severa, acompañado de dolor epigástrico “en barra”, trombocitopenia (número de plaquetas  $< 100 \times 10^3$  /mm), enzimas hepáticas anormales y hemólisis.

**Eclampsia:** Se considera como eclampsia cualquier caso con uno o más de los datos de hipertensión arterial, edema y/o proteinuria, independientemente de las cifras existentes, en el cual se presenten convulsiones y/o coma (9).

## **DIAGNÓSTICO**

---

Según el American College of Obstetricians and Gynecologists (10), el diagnóstico de hipertensión en el embarazo debe hacerse por la presencia de los siguientes criterios:

- Aumento de la presión arterial sistólica en 30 mm Hg o más.
- Aumento de la presión arterial diastólica en 15 mm Hg o más.
- Presión arterial sistólica de 140 mm Hg o mayor.
- Presión arterial diastólica de 90 mm Hg o mayor.

Estas alteraciones de la presión arterial deben registrarse en dos tomas distintas con seis horas o más de diferencia (11).

## FISIOPATOLOGIA

---

La preeclampsia-eclampsia es un padecimiento multisistémico que se inicia con el embarazo, clínicamente se detecta a partir de la vigésima semana de gestación y se presenta durante todo el embarazo y aún en el posparto (12).

En la preeclampsia se producen diversos cambios fisiopatológicos importantes (4,5,11,12). Posteriormente a que se demostró la participación del daño en la célula endotelial en la fisiopatología de este síndrome, se han logrado avances importantes en la identificación de los agentes causales de la mayoría de los signos y síntomas observados en el mismo.

En la actualidad se ha propuesto que la preeclampsia obedece a mecanismos multifactoriales, aunque éstos no son del todo claros (13). Actualmente se ha demostrado que la preeclampsia-eclampsia es consecuencia de una implantación deficiente de la placenta, debido a factores mecánicos, bioquímicos y/o inmunológicos. Esta implantación deficiente no permite que se complete el mecanismo de perfusión hacia el tejido placentario, lo cual induce la liberación de factores hacia la circulación sistémica, lo que a su vez modifica la estructura de las células endoteliales, desencadenando la activación de la cascada de coagulación y el aumento en la sensibilidad a los agentes vasopresores que en forma normal se encuentran en la circulación.

La fisiopatología de la preeclampsia es mucho más que el incremento de la presión sanguínea y la alteración de la función renal (5,13). La perfusión disminuye en todos los órganos como resultado del intenso vaso espasmo causado por la acción de agentes vasopresores. Se ha propuesto que la perfusión está comprometida con la

activación de la cascada de la coagulación, especialmente las plaquetas, con formación de micro trombos. El volumen plasmático disminuye por la pérdida de fluidos del espacio intravascular, comprometiendo la circulación sanguínea a los órganos. En el embarazo normal existe un cambio cardiovascular sustancial con un incremento del 50% en el rendimiento cardiaco y el volumen sanguíneo, que es acompañado por una caída en la presión arterial y vasodilatación periférica. Los cambios en la preeclampsia se presentan a la inversa, donde se presenta bajo rendimiento cardiaco y alta resistencia periférica, dando como resultado un aumento en la presión sanguínea.

La concentración sérica de ácido úrico disminuye en el embarazo normal, ya que la excreción renal aumenta. Durante la preeclampsia puede haber un incremento en la concentración del ácido úrico, que se relaciona con un pobre desenlace para la madre y el feto. Es posible que este aumento se deba a un decremento en la excreción renal, o bien sea resultado secundario a la isquemia tisular y el estrés oxidativo. Esta variable en particular es un marcador muy sensible de la progresión en la enfermedad y el riesgo (12).

El decremento en el volumen sanguíneo puede favorecer la hemoconcentración, incrementando la concentración de hemoglobina y hematocrito maternos. Esto se asocia con un incremento en el riesgo de restricción en el crecimiento intrauterino.

Durante el embarazo normal la cuenta de plaquetas puede caer por debajo de 200,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, debido a la expansión del volumen sanguíneo materno. En la preeclampsia la cuenta de plaquetas cae nuevamente y se asocia con la gravedad de la enfermedad. Esta disminución probablemente resulte del incremento en el consumo y de la destrucción vascular, con menos de 100,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. La

cuenta baja de plaquetas es uno de los componentes del síndrome de HELLP representando un particular riesgo para la madre.

El hígado está envuelto en la preeclampsia en forma muy variada, pero es la causa del dolor epigástrico superior comúnmente visto en este desorden, presentando edema secundario por infiltrados inflamatorios y obstrucción del flujo sanguíneo en el sinusoides. La función del hígado puede ser evaluada por la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en el suero; éstas se incrementan en la preeclampsia, específicamente durante el síndrome de HELLP y es el resultado de la fuga a través de las membranas celulares (14).

### **Cambios renales.**

La función renal generalmente se mantiene durante la preeclampsia hasta la última fase. En el embarazo normal hay un incremento en la depuración de creatinina, con un decremento en la creatinina y urea séricas. Si la concentración de creatinina es alta en forma temprana durante el embarazo, se puede sospechar de enfermedad renal. Durante la preeclampsia severa, si se observa un ascenso en la creatinina sérica, éste se asocia con un mal desenlace (1).

### **Alteraciones cerebrales.**

Los mecanismos involucrados en la patogenia de las crisis convulsivas y/o coma (eclampsia) incluyen daño endotelial del territorio vascular cerebral, con isquemia hemorrágica, edema y vaso espasmo transitorio. Estas complicaciones son las causas más importantes de muerte materna (15).

El edema cerebral se asocia con la presencia de convulsiones y se puede observar con tomografía computarizada y resonancia magnética (16).

Los signos y síntomas de esta enfermedad usualmente aparecen tardíamente en el embarazo (fines del segundo y principios del tercer trimestre), aún cuando los mecanismos fisiopatológicos involucrados parecen iniciarse en edades gestacionales más tempranas (entre las 8 y 18 semanas). Numerosos marcadores de activación endotelial se presentan en la circulación de mujeres con preeclampsia, semanas o meses antes de la evidencia clínica de la enfermedad. Por lo anterior es que se han estudiado una serie de marcadores clínicos, bioquímicos y biofísicos que pudiesen contribuir en la detección precoz de preeclampsia (17). Los resultados de estos estudios han sido contradictorios e inconsistentes, probablemente por la variedad de las poblaciones analizadas y las definiciones de las distintas formas de hipertensión arterial que pueden manifestarse en el embarazo (13,17).



## IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA

---

La perpetuación de las especies requiere una conducta sexual definida, que debe correlacionarse con eventos internos de gametogénesis en el ovario y el testículo. Este proceso se inicia cuando un oocito (óvulo) de una mujer es fecundado por un espermatozoide del varón. La división, migración, así como la diferenciación, crecimiento y reordenamiento celular transforman el oocito fecundado, célula de gran especialización llamada cigoto, en un ser humano multicelular.

La anatomía cronológica de la implantación incluye las siguientes etapas (18):

1. Aposición del blastocisto, ésta etapa se logra mediante la retracción o pinocitosis de los fluidos uterinos.
2. Adhesión del blastocisto. En los humanos ésta etapa ocurre alrededor del día seis después de la ovulación. El blastocisto tiene contacto íntimo con la superficie del epitelio uterino. Durante ésta etapa se remueve la zona pelúcida.
3. Invasión del trofoblasto. Esta etapa involucra la penetración del embrión en el epitelio uterino. En los primates, incluyendo los humanos, la invasión es de tipo intersticial en donde el trofoblasto sincicial invade entre las células endoteliales y después por debajo de la lámina basal. Este proceso inicia siete días después de la ovulación. El concepto invade el estroma tan profundamente que la superficie del epitelio se restablece.

Los componentes del endometrio que participan en el proceso de implantación incluyen: epitelio luminal o de superficie, epitelio glandular, vasos estromales, células estromales y matriz extracelular. Cada componente presenta una secuencia precisa

de cambios morfofisiológicos que proveen un ambiente favorable para la comunicación exitosa embrio-maternal (18).

Por lo tanto, la implantación se caracteriza por una infiltración del trofoblasto en las arterias uterinas maternas, que tiene como resultado la conversión de estos vasos en conductos largos y flácidos (19). Esta transformación vascular en el útero es necesaria para asegurar un suministro adecuado de sangre al espacio intervelloso, sin el cual se pueden presentar complicaciones en el embarazo, tales como la restricción al crecimiento fetal y la perfusión restringida del tejido placentario.

Cuando existe una implantación deficiente, la perfusión restringida del tejido placentario induce la liberación de varios factores a la circulación sistémica, los cuales modifican la estructura y la función de las células endoteliales, activan la cascada de coagulación y aumentan la sensibilidad a los agentes vasopresores circulantes (13,17).

La invasión defectuosa del citotrofoblasto en las arterias espirales y el daño endotelial son las dos características principales en la patogénesis de la preeclampsia (13,17).

## **IMPLANTACIÓN NORMAL DE LA PLACENTA**

---

La preeclampsia sólo ocurre en presencia de la placenta y ésta se asocia con una falla en la invasión normal de los trofoblastos. Durante el desarrollo normal de la placenta, en las primeras semanas de gestación, derivan del feto las células conocidas como trofoblastos. Estas células inicialmente se diferencian en dos tipos, los citotrofoblastos, que son los precursores de todas las células trofoblásticas subsecuentes y los sincitiotrofoblastos, que son los responsables de la invasión en la decidua, en particular en las arterias espirales maternas (20). Se presentan dos formas de invasión trofoblástica, una al principio del embarazo y otra de forma tardía cerca de las 14 ó 16 semanas de gestación.

Los procesos dinámicos guiados y ejecutados por el trofoblasto son abundantes en el lecho placentario (18,19,20). Es aquí en donde la placenta se implanta, se adhiere y manda prolongaciones o brazos de trofoblasto a la decidua superficial y al miometrio para adaptar los vasos maternos que le dan al feto la nutrición durante el resto de la gestación (18).

El primer signo de desarrollo veloso ocurre durante la segunda semana después de la concepción, en el punto en el que el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto se diferencian del blastocisto implantado. Los primeros vellos que aparecen en la tercera semana de desarrollo contienen tanto citotrofoblasto como sincitiotrofoblasto; la formación del trofoblasto extraveloso para unir a la placenta con la decidua es una de las funciones más representativas del tipo de células columnar. El trofoblasto invasivo forma la subpoblación de células que invade y adapta la vasculatura materna.

Para la octava semana de gestación el trofoblasto extraveloso se ha extendido en el endometrio para alcanzar el borde de la decidua y el miometrio. Desde el primer trimestre hasta la 20ª semana de gestación el trofoblasto ejecuta la función primaria de adaptación de los vasos maternos (17,18,20,21). Los trofoblastos extravelosos en la terminación distal de la columna de células de vellosidades, se anclan e invaden el útero (invasión intersticial) y sus arteriolas (invasión endovascular). Como resultado de esta invasión vascular, las células reemplazan las capas endoteliales y musculares de las arterias uterinas, proceso que lleva el flujo de sangre al espacio intraveloso y aumenta mucho el diámetro de los vasos. Como consecuencia, la invasión endovascular procede rápidamente mientras los trofoblastos extravelosos están en contacto directo con la sangre materna de las arterias (**Fig. 1**).

El estímulo que resulta de la invasión del trofoblasto involucra propiedades inherentes tanto al trofoblasto como a la decidua. Para que el trofoblasto extraveloso invada el endometrio, las moléculas de adhesión presentes en la superficie del trofoblasto sufren modificaciones (18). Las integrinas, que unen la fibronectina y facilitan el movimiento celular, son modificadas en el trofoblasto mientras migran a la matriz extracelular de la decidua. Además, el trofoblasto intravascular produce moléculas de adhesión que presumiblemente ayudan a estas células a unirse y a extenderse hacia el espacio intravascular.

Recientemente, Genbacev y col. (22) investigaron el camino de la invasión trofoblástica extravelosa de las arterias maternas. Ellos descubrieron que los trofoblastos se diferenciaban (se convierten en invasivos) en respuesta a una concentración de oxígeno del 20%. Cuando la concentración de oxígeno disminuye

al 2%, las células proliferan pero no invaden, sugiriendo que la tensión de oxígeno en el lecho placentario es un factor que determina el disparo para la conversión del trofoblasto extraveloso de un estado proliferativo a uno invasivo.

En contraste con las respuestas adaptativas normales de la decidua y los vasos miométriales en el embarazo, han sido descritas dos alteraciones patológicas de la vasculatura que pueden afectar la perfusión de la placenta. Estas alteraciones están asociadas con varias complicaciones del embarazo y son la invasión trofoblástica incompleta y la aterosclerosis.

## **INVASIÓN TROFOBLÁSTICA INCOMPLETA**

---

Se define como la incapacidad del trofoblasto de invadir la porción intramiometrial de la arteria espiral (21,22). Esta invasión incompleta ha sido descrita en embarazos complicados por la restricción del crecimiento fetal, con o sin alteraciones hipertensivas.

Gerretsen y col (23) estudiaron biopsias del lecho placentario de 40 mujeres con una variedad de complicaciones en el embarazo. Casi todos los embarazos que produjeron niños con peso normal al nacimiento tenían invasión trofoblástica completa de las arterias espirales, mientras que 8 de 21 embarazos complicados con restricción del crecimiento fetal no mostraron esta adaptación de los vasos sanguíneos. Ellos elaboraron la hipótesis de que la invasión trofoblástica incompleta de los vasos sanguíneos del sitio de implantación impide el flujo normal de sangre a la unidad fetoplacentaria, dando como resultado una restricción al crecimiento fetal (**Fig. 2**).

Más recientemente Gerretsen y col (23) emplearon tinción inmunohistoquímica para trofoblastos para medir la profundidad de la invasión vascular, dividiendo las arterias espirales en segmentos decidual y miometrial. En los embarazos normales los segmentos decidual y miometrial mostraron un 76% de invasión trofoblástica. En contraste, en embarazos complicados con preeclampsia severa la invasión trofoblástica se observó en un 44% de los segmentos deciduales de las arterias espirales, y sólo en el 18% de los segmentos miometriales.

Las razones para la falta de invasión trofoblástica de las arterias espirales deciduales siguen estando sin elucidar, aunque el trabajo de Genbacev y col (22)

demonstró que *in vitro* se presenta una pobre diferenciación citotrofoblástica en condiciones de hipoxia.

El nacimiento de un infante depende del desarrollo normal de la placenta. Contrariamente, las alteraciones en la placentación son responsables de una amplia variedad de complicaciones en el embarazo, que van desde el aborto (muerte del embrión), hasta la muerte fetal en el segundo trimestre y las complicaciones clásicas del tercer trimestre como la preeclampsia, la restricción al crecimiento intrauterino y el desprendimiento prematuro de la placenta (25).

Mientras que, como se mencionó, la implantación normal en los humanos se caracteriza por la infiltración del trofoblasto endovascular y perivascular hacia las arterias maternas uterinas, lo que resulta en la conversión de estos vasos en conductos largos y flácidos (26), en los vasos de mujeres preeclámpticas estos cambios fisiológicos no se extienden más allá de la porción decidual y en algunos vasos los cambios no se realizan. Además, muchos vasos están ocluidos con material fibroso y acumulación de células espumosas adyacentes. Este fenómeno es llamado aterosclerosis y es causa de daño endotelial (21) (**Fig. 3**).

## **ETIOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA**

---

Para tratar de explicar la etiología de la preeclampsia se han propuesto cuatro hipótesis (27).

### **1.- ISQUEMIA PLACENTARIA**

El aumento en la deportación de las células del trofoblasto como consecuencia de la poca oxigenación, puede causar daño en las células endoteliales.

La hipótesis de la isquemia placentaria sugiere que el proceso de la enfermedad inicia con la falla en el engrosamiento de las arterias espirales, como resultado de una inadecuada invasión trofoblástica, provocando una perfusión deficiente y una relativa isquemia o hipoxia placentaria. Esto da lugar al estrés oxidativo y a la secreción de toxinas de la placenta a la circulación materna, favoreciendo la disfunción endotelial y las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. La constricción sistémica vascular causa resistencia en el flujo sanguíneo, favoreciendo el desarrollo de hipertensión arterial.

### **2.- ESTRÉS OXIDATIVO**

En compensación al aumento en la demanda de energía durante el embarazo, los ácidos grasos no esterificados son movilizados en mayor proporción desde las células adiposas al hígado, lo que puede reducir la actividad antitóxica de la albúmina.

El estrés oxidativo puede ser definido como un desequilibrio entre la producción de radicales libres y fuerzas antioxidantes. Los organismos aeróbicos que pueden sobrevivir en ambientes ricos en oxígeno, requieren un efectivo sistema de defensa



contra las especies reactivas de oxígeno (ROS). Ciertas concentraciones de ROS son benéficas fisiológicamente y están involucradas en caminos de señalización; la concentración elevada de ROS puede contribuir al desarrollo de varias enfermedades. La teoría del estrés oxidativo en la preeclampsia propone que la hipoxia de la interfase materno-fetal da como resultado la generación de radicales libres que pueden conducir al estrés oxidativo. Existe abundante evidencia en la sangre y tejidos de mujeres con preeclampsia que apoyan esta hipótesis (28,29).

La fuente primaria del estrés oxidativo es la reducción del oxígeno en el órgano de perfusión y el subsecuente retorno a la oxigenación normal, con la formación de ROS. Sin embargo, cuando la concentración de ROS excede la capacidad de neutralización se incrementa el desequilibrio, favoreciendo la formación de lípidos peroxidados y de ácidos grasos no saturados. Tanto las ROS como los lípidos peroxidados son tóxicos para las células endoteliales; además, se activan citocinas citotóxicas y proteasas como la elastasa, que se liberan por activación de neutrófilos. Estas proteasas son capaces de destruir la integridad de las células endoteliales, la membrana vascular y la matriz subendotelial. Alternativamente, los cambios en el metabolismo de los lípidos en mujeres con preeclampsia inducen la acumulación de triglicéridos en las células endoteliales, interfiriendo con la función de éstas, reduciendo a su vez la producción de prostaciclina (6,12,17).

Por otra parte, recientemente se ha observado que la suplementación materna con antioxidantes, como las vitaminas C y E disminuye el riesgo de preeclampsia (29,30).

### **3.- INADAPTACIÓN INMUNOLÓGICA**

La interacción entre los leucocitos de la decidua y el citotrofoblasto invasor es esencial para la invasión y desarrollo normal del trofoblasto. La inadaptación inmune produce una invasión escasa de las arterias espirales por parte de las células del citotrofoblasto y el consecuente daño endotelial, por el incremento de la liberación de citocinas, enzimas proteolíticas y especies de radicales libres.

La evidencia de la participación de la inadaptación inmune en la etiología de la preeclampsia, proviene de reportes de fenómenos inmunológicos ocurridos en mujeres con preeclampsia. Estos incluyen anticuerpos contra células endoteliales; incremento de complejos inmunes circulantes; activación del complemento; depósito de complemento y complejos inmunes en las arterias espirales, placenta, hígado, riñón y piel; disminución en la supresión del receptor CD3 en células T; elevación en la concentración de citocinas pro inflamatorias, etc (3,31). Queda claro por lo tanto la manifestación de la inmunopatología en la preeclampsia; sin embargo no queda claro si esta inmunopatología es la causa o el resultado de la preeclampsia. Existen varios mediadores posibles de la inmunopatología, como son las elastasas y otras proteasas tóxicas relacionadas con la actividad en neutrófilos. Por otro lado, las citocinas (particularmente el factor de necrosis tumoral alfa [TNF $\alpha$ ] y la interleucina-1 [IL-1]) se sugieren como causa de disfunción endotelial en la preeclampsia, porque ambas pueden elevarse en plasma o líquido amniótico y pueden tener efectos endoteliales (27).

#### **4.-PREDISPOSICIÓN GENÉTICA**

El desarrollo de la preeclampsia-eclampsia puede estar basado en un gen recesivo único o en un gen dominante con penetración incompleta. La expresión del gen puede ser dependiente del genotipo fetal (32).

La evidencia de componentes genéticos en la preeclampsia proviene de la observación de que la prevalencia de esta patología se incrementa en madres, hijas, hermanas y nietas de mujeres que han presentado preeclampsia, pero no en mujeres familiares políticas (nueras). Algunos estudios han encontrado un gran incremento del riesgo en hijas de un embarazo con preeclampsia, comparadas con hermanas nacidas de embarazos normales. También se ha encontrado un incremento similar en todas las hijas nacidas de madres con historia de preeclampsia (33).

Además, existe una alta concordancia en gemelas idénticas, comparadas con gemelas no idénticas, lo que sugiere la participación de la genética en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, la observación de un gran número de gemelas idénticas que son discordantes para el desarrollo de preeclampsia durante sus propios embarazos, sugiere que el genotipo fetal es también un factor que puede ser muy importante en la determinación de la susceptibilidad (34). Hay varias líneas de investigación con evidencias que sugieren la participación de un componente fetal (paterno) en la susceptibilidad a la preeclampsia. Por ejemplo, el incremento en el riesgo a desarrollar preeclampsia en embarazos con moles hidatidiformes con origen enteramente paterno (35). Un aumento, con una pequeña diferencia estadísticamente significativa, en la incidencia de hombres nacidos de embarazos con preeclampsia que fueron ligados a paternidad en embarazo con este síndrome, apoya también la idea de la contribución fetal/paterna al riesgo; así mismo, mujeres

multigestas que cambian de pareja incrementan el riesgo de preeclampsia, especialmente si su nueva pareja fue padre de embarazo con preeclampsia en otra mujer (36).

Existe la posibilidad de que el desarrollo de preeclampsia esté determinado parcialmente por un polimorfismo paterno silenciado y materno activo que sea expresado por el feto (32,37). También se ha señalado la posible existencia de un umbral o susceptibilidad de un locus, regulado por influencias fetales o ambientales, que defina quién desarrolla la enfermedad. Aunque la participación de los factores genéticos en la etiología de la preeclampsia se ha aceptado, la forma de cómo se hereda está todavía sujeta a debate (32,33,34,35,36,37).

## **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA**

---

La preeclampsia y la eclampsia continúan siendo la mayor causa de muerte materna en los países subdesarrollados. En México, López Llera reportó (38) una tasa de mortalidad del 14% en pacientes con eclampsia entre los años de 1963 y 1979 y en Nigeria, Adetero (39) publicó una tasa similar de muerte materna causada por eclampsia, durante el periodo de 1972 y 1987. En los países industrializados el índice de mortalidad es más bajo que en los países subdesarrollados. En los Estados Unidos, la preeclampsia-eclampsia es la segunda causa principal de mortalidad materna, además de ser causa importante de los nacimientos pretérmino y del retardo en el crecimiento fetal, asociados con el incremento del riesgo de desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal y hemorragia cerebral (40,41).

Datos del National Hospital Discharge Survey, conducido por el Centro Nacional de Estadística de la Salud en los Estados Unidos, indican que la incidencia promedio de preeclampsia-eclampsia en ese País es de 26 casos por 1000 partos. La tasa de preeclampsia severa es de 5.2 casos por cada 1000 partos y la eclampsia se presenta con una frecuencia anual de 0.56 casos por 1000 partos, sin importar la raza de las mujeres (41).

En las dependencias que conforman el Sistema Nacional de Salud en México, la preeclampsia-eclampsia también se ha reportado como la primera causa de muerte materna (42), siendo responsable del 25% de estos eventos. En el IMSS, la preeclampsia-eclampsia ocupa de igual manera el primer lugar como causa de muerte materna, representando el 36% de los casos (43). Las hemorragias del

embarazo, del parto y puerperio contribuyen con el 16.9% de las muertes maternas, la sepsis puerperal con el 8.5% y las complicaciones del aborto con 7.5%. Estos casos en su conjunto representan el 69.2% de los fallecimientos registrados (43).

Las graves alteraciones fisiopatológicas con repercusiones multisistémicas que se presentan en algunas pacientes con preeclampsia, son las causas clínicas directas de la muerte en las defunciones originadas por esta patología (15).

Como se presenta en la **tabla 1**, la mitad de las muertes (46.2%) en pacientes con preeclampsia-eclampsia son causadas por hemorragia cerebral.

## **FACTORES DE RIESGO**

---

Se ha identificado la existencia de ciertos factores o características que incrementan significativamente el riesgo de presentar preeclampsia-eclampsia (9).

- Nivel socioeconómico bajo; escolaridad menor a 6 años
- Madre soltera o no unida
- Historia familiar de preeclampsia-eclampsia por parte de la paciente
- Edad menor de 20 años
- Edad de 35 años o más
- Primer embarazo
- Cinco o más embarazos
- Embarazo múltiple
- Enfermedad trofoblástica
- Polihidramnios

- Preeclampsia-eclampsia en un embarazo anterior
- Hipertensión arterial de cualquier origen
- Diabetes mellitus
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedades autoinmunes

Posteriormente a la demostración de la participación del daño en la célula endotelial en la fisiopatología de este síndrome, se han logrado avances importantes en la identificación de los agentes causales de la mayoría de los signos y síntomas observados en el mismo (10,13,16,17).

## **PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA**

---

La preeclampsia que se presenta y se detecta al término del embarazo está asociada con tasas bajas de morbilidad y mortalidad materno-fetal (41,42). En contraste, aquellas pacientes (1%) que presentan tempranamente las manifestaciones de la preeclampsia tienen tasas significativamente más altas de morbilidad y mortalidad materno-fetal (41,42). Debido a que se carece de un tratamiento efectivo para la preeclampsia, la predicción del riesgo o la identificación de la enfermedad en etapas subclínicas permitirá identificar aquellas pacientes que requieran de una observación más intensa por parte del médico.

Aunque la historia clínica de las pacientes y los factores epidemiológicos ya mencionados, pueden identificar a algunas personas que tienen un incremento en el riesgo de desarrollar preeclampsia, la especificidad y sensibilidad de éstas evaluaciones no son altas. Por lo tanto, se requieren pruebas que puedan indicar, ya sea la presencia de riesgo para desarrollar preeclampsia o identificar la enfermedad antes de que las manifestaciones clínicas sean evidentes y que permitan también la intervención del médico antes de que sea necesario interrumpir el embarazo.

Se han propuesto varias pruebas para identificar a las mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia. Estas pruebas las podemos identificar desde un marco bioquímico, clínico y biofísico (44). Por ejemplo:

- Pruebas bioquímicas.- Cuantificación en sangre y/u orina de calcio, medición en plasma de fibronectina, conteo plaquetario, etc.



- Pruebas clínicas.- Medición de la presión arterial, medición de la sensibilidad a la angiotensina, prueba de volteo, etc.
- Pruebas Biofísicas.- Examen de ultrasonido.

Algunas de estas pruebas, como la de presor frío, el ejercicio manual isométrico o la prueba del volteo, se basan en cambios fisiopatológicos que se observan en la preeclampsia. Otras pruebas, como la medición del calcio urinario o de la fibronectina en plasma, se basan en la existencia de alteraciones bioquímicas características de esta enfermedad (44).

La presencia de marcadores específicos puede ser usada para diagnosticar la enfermedad, como una alternativa para los síntomas de hipertensión, proteinuria y edema. Por lo tanto, los marcadores son parámetros que participan en la etiopatología de algunas enfermedades y si por diversas razones se alteran, facilitan la identificación de estos cambios patológicos. Por ende podríamos definirlos como mediadores locales o modulares de mecanismos biológicos que se manifiestan tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

## **MARCADORES BIOQUÍMICOS**

---

Se ha observado que existen varias moléculas asociadas bioquímicamente con el daño endotelial, la coagulación y la vasoconstricción, cuya concentración está alterada cuando existe preeclampsia, sin que hasta ahora se haya confirmado totalmente su utilidad como marcadores de la presencia de preeclampsia.

## ESPECIFICIDAD, SENSIBILIDAD Y VALOR PREDICTIVO

---

Para determinar que tan útil o eficaz es una prueba diagnóstica en un determinado padecimiento, es indispensable establecer cuál es su sensibilidad, especificidad y valor predictivo en relación con tal enfermedad (45).

La sensibilidad y especificidad de una prueba de diagnóstico son índices que señalan la eficacia de ésta para establecer o descartar un diagnóstico determinado, de la cual se obtienen por lo menos dos resultados: positivo, cuando se considera que el individuo tiene la enfermedad; negativo, cuando se comprueba que no la presenta. Es necesario comparar dos grupos de individuos con características similares; uno en el que los sujetos no presentan el padecimiento (grupo control) y otro en el que la enfermedad esté confirmada por medio de otra prueba con sensibilidad y especificidad cercana a 100%, que se considera como prueba estándar de oro.

Además de estas pruebas, el clínico necesita saber qué probabilidad existe de que el sujeto realmente tenga el padecimiento. Esta probabilidad se llama valor de predicción de una prueba positiva ( $Vp+$ ). También si la prueba es negativa en un paciente, qué probabilidad hay de que el individuo no sufra el padecimiento; esto se conoce como valor de predicción de una prueba negativa ( $Vp-$ ).

## **MOLÉCULAS DE ADHESIÓN**

---

En los últimos años se ha acumulado evidencia de la participación de los procesos inflamatorios en la preeclampsia y ésta sugiere que una respuesta inflamatoria generalizada, tanto celular como humoral, forma parte de los mecanismos que provocan el daño endotelial característico de esta patología (46,47). Por lo tanto, para hacer eficiente el diseño de procedimientos que inhiban o detengan la progresión de la preeclampsia, será indispensable contar con el conocimiento de la participación en esta patología de los procesos inflamatorios en los vasos sanguíneos.

Tanto la localización de la respuesta inflamatoria celular, como la regulación de la respuesta inflamatoria humoral están mediadas a través de las interacciones de moléculas especializadas, denominadas “moléculas de adhesión”, las cuales además de participar en estos procesos, intervienen de manera muy importante en otros eventos celulares tanto fisiológicos como patológicos; por ejemplo: crecimiento tisular, diferenciación, embriogénesis, aterogénesis y metástasis de tumores (48,49). La expresión en la superficie celular de estas moléculas en respuesta a estímulos fisiopatológicos, media la interacción entre el endotelio o la matriz extracelular y las células sanguíneas (leucocitos y plaquetas), evento crucial para el desarrollo, entre otros aspectos, de procesos de tipo aterogénico, los cuales están presentes en la preeclampsia (50).

Las moléculas de adhesión funcionan como mediadoras de las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular y recientemente se ha demostrado que estas moléculas participan también en la emigración celular, en funciones de señalización y

en otras respuestas vasculares fisiológicas, siendo la migración transendotelial de los leucocitos uno de los ejemplos más estudiados (48,49).

Hasta hoy se han identificado cuatro familias principales de moléculas de adhesión: las pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig), las selectinas, las integrinas y las cadherinas (**Fig. 4a, b y c**).

### **Moléculas de Adhesión de la Superfamilia Ig.**

La superfamilia del gen de la inmunoglobulina se caracteriza por la presencia de una serie de dominios parecidos a la inmunoglobulina, de 90 a 100 aminoácidos, que funcionan como ligandos endoteliales para las integrinas expresadas en leucocitos y plaquetas, pudiendo mediar también asociaciones homotípicas célula-célula. Estas moléculas participan también en la transducción de señales y en la emigración celular del compartimiento intravascular (48,49). Los miembros característicos de esta familia, la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1), las moléculas de adhesión intercelular-1 y -2 (ICAM-1, -2) y la molécula de adhesión de plaquetas y células endoteliales (PECAM), han sido implicados en la preeclampsia (51,52). Las subfamilias VCAM e ICAM funcionan como ligandos para las integrinas, mientras que PECAM funciona como su propio ligando (una asociación homotípica), para facilitar la adhesión temprana de células mononucleares a las células endoteliales (48,49). La expresión de ICAM es inducida por citocinas como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), el interferón- $\gamma$  y la interleucina-1 $\beta$  (IL-1); o por la adherencia a la matriz extracelular (49). VCAM-1 también es regulada a la alta por IL-1 y TNF- $\alpha$  (49). PECAM se expresa de forma constitutiva en la superficie de

plaquetas, monolitos, neutrófilos y subgrupos seleccionados de células-T. PECAM se encuentra también en las uniones intercelulares y participa en la trans migración de los leucocitos adheridos hacia el espacio subendotelial (48,49).

### **ICAM-1**

Es una glicoproteína transmembranal tipo-1 de 90kDa con cinco dominios extracelulares parecidos a Ig (49). Los ligandos más importantes para ICAM-1 son integrinas tipo  $\beta_2$ : LFA-1 (CD11a/CD18) y Mac-1 (CD11b/CD18), que son expresadas en la membrana de leucocitos y otras células, como las del endotelio vascular. ICAM-1 también une fibrinógeno, hialuronan, *Rhinovirus*, eritrocitos infectados con *Plasmodium falciparum* y CD43 (sialoforina) (53). ICAM-1 es expresada en células endoteliales y epiteliales, linfocitos, monocitos, eosinófilos, queratinocitos, células dendríticas, células madre hematopoyéticas, hepatocitos y fibroblastos (48,49,53).

La forma soluble de esta molécula (sICAM-1) se ha encontrado en suero, plasma, líquido cefalorraquídeo y lavados broncoalveolares (53). Es probable que sICAM-1 se origine por la ruptura proteolítica de ICAM-1, ya que no se ha encontrado síntesis a partir de un mensaje cortado alternativamente. En general, las concentraciones elevadas en suero de sICAM-1 están asociadas con condiciones inflamatorias y con ciertos procesos neoplásicos (53,54).

### **VCAM-1**

Es una glicoproteína transmembranal tipo-1 con 715 aminoácidos (aa) y 100-110 kDa, caracterizada en forma típica por la presencia de siete dominios tipo inmunoglobulina C2 (48,49). Su región extracelular tiene 674 aa de largo, seguida por un segmento transmembranal de 22 aa y una cola citoplasmática de 19 aa. En la

región extracelular hay varios sitios de glicosilación unidos a N y cada dominio C2 está cerrado por un puente disulfuro. Hay una homología inter-especies considerable en esta molécula. VCAM-1 se une a las integrinas  $\alpha_4\beta_1$  (VLA-4) y  $\alpha_4\beta_7$  (LPAM-1), que se expresan en varias células; VLA-4, por ejemplo, se encuentra en todos los leucocitos con excepción de los neutrófilos (55). Otros papeles propuestos para VCAM-1 incluyen la regulación de la osteoclastogénesis a través de un mecanismo de contacto célula-célula y la inducción de adherencia de células hoz a las células del endotelio vascular durante la hipoxemia. Los tipos celulares que se sabe expresan VCAM-1 incluyen neuronas, células endoteliales, células de músculo liso, fibroblastos y macrófagos (48,49,56,57).

Se ha identificado VCAM-1 soluble (sVCAM-1) en sobrenadantes de cultivo, sangre y líquido cefalorraquídeo (58,59). Se desconoce el mecanismo exacto por el que se genera sVCAM-1; sin embargo, puede involucrar tanto procesamiento proteolítico como empalme alternativo (48,49,57).

## **SELECTINAS**

Las selectinas son moléculas con un dominio amino-terminal parecido a lectina, que une calcio, el cual es seguido por un dominio parecido al factor de crecimiento epidermal (EGF-like), una serie corta de repeticiones, un dominio transmembranal y una cola citoplasmática corta que interacciona con grupos de carbohidratos presentes en ligandos proteicos altamente glicosilados. Son glicoproteínas que unen carbohidratos fucosilados, sialilados de Lewis<sup>x</sup> y mucinas. (48,49,60).

Las selectinas median el paso inicial en la adhesión de leucocitos a los sitios de inflamación o daño, caracterizado por el reclutamiento y rodamiento de leucocitos

sobre la superficie endotelial, sobre plaquetas o sobre otros leucocitos (49,49,60). Las características de las interacciones selectina-ligando indican una asociación rápida para promover la adherencia, una disociación rápida para facilitar el rodamiento y una energía libre de asociación adecuada para resistir las fuerzas de fricción en la vasculatura. Se han identificado tres tipos de selectinas:

### **E-selectina (Molécula de Adhesión Leucocito Endotelial-1, ELAM-1, CD62E)**

La E-selectina es sintetizada por las células endoteliales en respuesta a IL-1 y TNF- $\alpha$  (48,49,61). Su expresión en la superficie celular requiere de síntesis de novo y su expresión máxima ocurre aproximadamente de 4 a 6 horas después de la estimulación, para apoyar la adhesión de leucocitos (neutrófilos, monocitos, eosinófilos y linfocitos-T) al endotelio. La parte extracelular de la E-selectina incluye un dominio lectina tipo C2 dependiente de calcio, un dominio de factor de crecimiento epidermal (EGF) y seis repeticiones de una secuencia parecida a la proteína reguladora del complemento (62). La E-selectina se une a la molécula de Lewis X sialada (sLe<sup>x</sup>), un tetrasacárido de ácido siálico-galactosa-N-acetilglucosamina-fructuosa (60).

La E-selectina soluble se encuentra en sangre de individuos sanos, originándose probablemente de la ruptura proteolítica de la molécula expresada en la superficie (61,62). Se han reportado concentraciones elevadas de sE-selectina en el suero en varias condiciones patológicas, actuando inclusive como un agente pro-inflamatorio (62,63).

### **P-selectina (GMP-140, LECAM-3, PADGEM, CD62, CD62P)**

La P-selectina es sintetizada por megacariocitos y por células endoteliales y es almacenada en los gránulos alfa de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales (60,64). La P-selectina se expresa rápidamente (aproximadamente en 10 minutos) sobre la superficie éstas células después de su exposición al agonista, como trombina o histamina. La P-selectina movilizada aparentemente está presente en la superficie celular solo unos pocos minutos, después de los cuales es reciclada hacia compartimientos intracelulares (65). La P-selectina consiste en un dominio C tipo lectina NH<sub>2</sub>-terminal, un dominio parecido a EGF, nueve dominios de control de complemento, un dominio transmembranal y un dominio corto citoplasmático. El peso molecular predicho a partir de cDNA para P-selectina es de aproximadamente 86 kDa. El peso molecular observado en SDS-PAGE, sin embargo, es aproximadamente 140 kDa (64). Varias evidencias indican que la P-selectina está involucrada también en la adhesión de plaquetas a monocitos y neutrófilos, participando de manera central en la acumulación de neutrófilos en los trombos (60,61). La P-selectina, actuando en cooperación con la L-selectina se ha denominado “ligando-1 glicoproteico de P-selectina” (PSGL-1) (48).

La P-selectina circulante parece ser ligeramente más pequeña que la P-selectina nativa. Se ha reportado la presencia tanto en megacariocitos como en células endoteliales, de un mRNA cortado alternativamente que codifica para una forma de la P-selectina humana que carece del dominio de anclaje transmembranal y evidencia reciente sugiere que la mayoría de la P-selectina soluble circulante se origina de esta manera (49). Varios estudios han reportado que las concentraciones de P-selectina



soluble (sP-selectina) en los líquidos biológicos puede estar elevada en individuos con varias condiciones patológicas (64,65).

### **L-Selectina (Selectina de Leucocitos, LAM-1, LECAM-1, CD62L)**

La L-selectina se expresa constitutivamente en la superficie de los leucocitos. La expresión de contraligandos de L-selectina, inducida por citocinas, en la superficie de las células endoteliales media la fijación inicial de los leucocitos al endotelio (60). La L-selectina consiste en un dominio C tipo lectina NH<sub>2</sub>-terminal, un dominio parecido a EGF, dos dominios de control de complemento, un espaciador de 15 residuos de aminoácidos, una secuencia transmembranal y un dominio citoplasmático corto (66,67). Se han reportado dos formas de L-selectina que se originan aparentemente como resultado de modificaciones post-traduccionales. La forma en linfocitos tiene un peso molecular aparente de 74,000 mientras que la forma en neutrófilos tiene un peso molecular de 95-100,000 (66). La L-selectina participa en la migración de los linfocitos hacia los nódulos linfáticos periféricos y lugares de inflamación crónica, así como de neutrófilos hacia los sitios de inflamación aguda. Actuando en cooperación con la P-selectina, la L-selectina media la interacción inicial de los leucocitos circulantes con las células endoteliales, lo que produce el rodamiento o “rolling” característico de los leucocitos en el endotelio (48).

Se han identificado tres ligandos para la L-selectina en células endoteliales, todos tienen dominios de mucina O-glicosilados o son parecidos a mucina. El primer ligando GlyCam-1, se expresa casi exclusivamente en vénulas de endotelio alto del nódulo linfático periférico y mesentérico. El segundo ligando de L-selectina

denominado originalmente sgp90, actualmente se ha demostrado que es CD34 (67). Esta glicoproteína parecida a sialomucina, usada a menudo como marcador superficial para la purificación de células madre pluripotenciales, presenta expresión vascular en gran variedad de tejidos no-linfoides, así como en los capilares de nódulos linfáticos periféricos (48,67). El tercer ligando para la L-selectina es MadCAM-1, una glicoproteína parecida a mucina que se encuentra en las vénulas de endotelio alto del nódulo linfático mucosal (49,60).

*In vitro* la L-selectina se desprende de la superficie de linfocitos y neutrófilos por ruptura proteolítica después de la activación por una gran variedad de agentes (éstress de forbol, LPS, F-met-leu-phe, etc.), e *in vivo* se desprende de los neutrófilos durante la inflamación (67). La L-selectina soluble (sL-Selectina) originada de los linfocitos tiene un tamaño aproximado de 62 kDa, mientras que el fragmento que se obtiene de los neutrófilos tiene un tamaño de 75-100 kDa (66) . La L-selectina soluble mantiene su bioactividad y a concentraciones altas puede inhibir la fijación de linfocitos al endotelio (66).

## **MOLÉCULAS DE ADHESIÓN SOLUBLES**

---

---

El desprendimiento de las moléculas de adhesión de la superficie del endotelio activado, así como de los leucocitos y las plaquetas activadas, da como resultado cantidades medibles en plasma/suero de moléculas de adhesión solubles. Se ha demostrado que las concentraciones de estas formas solubles de las moléculas de adhesión están incrementadas, en general, en numerosos procesos inflamatorios, incluyendo el daño por isquemia-reperfusión, traumatismo severo, sepsis, artritis reumatoide, rechazo de implantes, etc (54, 57, 62, 64, 66). En la preeclampsia se ha reportado algo semejante (67-73).

Las concentraciones plasmáticas de moléculas de adhesión solubles también están elevadas en pacientes con aterosclerosis y con hiperlipidemia (48). En un estudio de casos y controles se encontró que pacientes con enfermedad vascular periférica y con enfermedad coronaria tenían concentraciones más altas de ICAM-1 soluble, comparados con controles normales (74). En pacientes con hipertrigliceridemia se encontraron concentraciones elevadas de ICAM-1 soluble y de VCAM-1 soluble, y aquellos que tuvieron concentraciones elevadas de LDL tenían también concentraciones circulantes elevadas de ICAM-1 y de E-selectina, comparados con grupos control (74). En otro estudio, en el que se recolectaron muestras de sangre en forma prospectiva, la concentración basal de ICAM-1 soluble predijo el riesgo de un futuro infarto al miocardio independientemente del efecto del tabaquismo (75).

La inducción de moléculas de adhesión celular como VCAM-1, ICAM-1 y las selectinas, en la superficie endotelial parece ser un evento temprano en la activación

endotelial que acompaña a la preeclampsia (67,73). Estas moléculas no se expresan de forma constitutiva en la superficie del endotelio normal y su expresión parece ser regulada, al menos en parte, por factores de riesgo para el daño endotelial, como por ejemplo la hiperhomocisteinemia, los productos de glicosilación secundarios a la diabetes, fuerzas biomecánicas alteradas, la hipertensión e infecciones con virus o bacterias. Todos estos agentes son factores comprobados de riesgo para la preeclampsia (10,13,17,32).

## ADHESIÓN INTERCELULAR, MATRIZ EXTRACELULAR, MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y PROCESO INFLAMATORIO

---

---

La adhesión intercelular de leucocitos y de éstos con componentes de la matriz extracelular desempeña un papel fundamental en la generación de la respuesta inmune, así como en su fase efectora, incluyendo los fenómenos de citotoxicidad y la inflamación. Como se mencionó anteriormente, las moléculas de adhesión involucradas en la función de los leucocitos pertenecen a las familias de las selectinas, integrinas e inmunoglobulinas. La primera familia incluye tres miembros: las selectinas L, E y P, que corresponden a los antígenos (Ag) de diferenciación leucocitaria CD62-L y, CD62-E y CD62-P. La L-selectina se expresa en leucocitos, en tanto que la E y P lo hacen en endotelio activo. Estos receptores de adhesión interaccionan con diferentes ligandos (las moléculas MadCAM-1, GlyCAM-1, CD34, PSGL-1, ESL-1), que también se expresan en leucocitos y células endoteliales, por lo que estas moléculas están involucradas en la interacción de células inmunes con el endotelio activado. Las selectinas y sus ligandos participan en las etapas iniciales de la extravasación de leucocitos a focos inflamatorios, específicamente en el contacto inicial y el rodamiento de células inmunes sobre el endotelio. Las selectinas al igual que la mayoría de los receptores de adhesión generan señales de activación celular cuando interaccionan con sus ligandos (48,49) (**Tabla 2**).

## PROCESO INFLAMATORIO

---

---

El fenómeno inflamatorio se inicia con la liberación de factores solubles endógenos (citocinas), que inducen activación de las células endoteliales. Esta activación provoca un aumento de la expresión de diversas moléculas de adhesión (selectina E y P, ICAM-1, VCAM-1), lo que incrementa la adherencia de estas células hacia los leucocitos del torrente sanguíneo (48,49). Las principales citocinas involucradas en el fenómeno inflamatorio corresponden al factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y las quimiocinas; el primero induce activación de las células endoteliales y leucocitos, en tanto que las segundas tienen un efecto quimiotáctico y proactivador sobre leucocitos (76). Una vez que las células endoteliales han sido activadas se inicia la interacción de éstas con los leucocitos del torrente sanguíneo, lo cual ocurre a través de los siguientes pasos secuenciales:

El contacto inicial entre leucocitos y células endoteliales, así como el fenómeno de rodamiento de las primeras sobre las segundas, es consecuencia de interacciones moleculares mediadas principalmente por las selectinas y sus ligandos. Sin embargo, la integrina  $\alpha_4 \beta_1$  o VLA-4 también puede llevar a cabo esta función en el caso de los linfocitos (los leucocitos polimorfonucleares del torrente sanguíneo no expresan integrinas  $\beta_1$ ). Durante el rodamiento los leucocitos reciben señales de activación celular a través de sus moléculas de adhesión, así como por sus receptores de quimiocinas, que interaccionan con sus ligandos correspondientes localizados y presentados en la superficie del endotelio. La activación de los leucocitos produce un incremento de su adherencia, por lo que estas células dejan de rodar y se adhieren firmemente al endotelio; este fenómeno está mediado principalmente por integrinas

$\beta_2$  y  $\beta_1$  (VLA-4) de leucocitos y sus correspondientes ligandos. Posteriormente, los leucocitos son guiados por los factores quimiotácticos producidos en el foco inflamatorio y migran a través de las células endoteliales y de la matriz extracelular, fenómenos que son mediados preponderantemente por la interacción de las integrinas con moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas y proteínas de la matriz extracelular. Una vez que las células han llegado al foco inflamatorio llevan a cabo sus funciones, que son primariamente de defensa, pero que, con frecuencia (como en la esclerosis múltiple), producen daño en el tejido. En el caso de fenómenos inflamatorios crónicos el tejido tiende a funcionar como un órgano linfoide secundario, en donde hay proliferación de células linfoides *in situ*, así como su recirculación (migración a través de vasos linfáticos regionales, paso a la circulación general y posteriormente una nueva extravasación, con reingreso de los linfocitos al foco inflamatorio). Es importante mencionar que los diferentes pasos de la interacción leucocito-endotelio son secuenciales y que si uno de éstos no ocurre, se interrumpen los siguientes (76) (**Fig. 5**).

El papel importante de las moléculas de adhesión en el fenómeno inflamatorio ha sido corroborado mediante diversos experimentos, tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, se ha descrito que individuos que tienen una deficiencia congénita de integrinas de leucocitos son incapaces de generar fenómenos inflamatorios agudos (77).

## **HIPÓTESIS**

---

Las concentraciones de moléculas de adhesión solubles, P-, L- y E-selectina, se encuentran alteradas a partir de las 20 semanas de gestación en pacientes con preeclampsia, comparadas con mujeres que cursan un embarazo normal.

## **HIPÓTESIS NULA**

Durante la gestación no existe diferencia en las concentraciones de las moléculas de adhesión solubles P-, L- y E-selectina, entre pacientes con preeclampsia y mujeres que cursan un embarazo normal.

## **OBJETIVO**

---

Analizar comparativamente las concentraciones de E-selectina, P-selectina y L-selectina solubles a las 20 semanas de gestación y al final del embarazo, tanto en mujeres que hayan cursado un embarazo normal como en pacientes que hayan desarrollado preeclampsia. Evaluar su valor predictivo de la presencia de preeclampsia a las 20 semanas de gestación.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

---

### **TIPO ESTUDIO**

Se llevaron a cabo dos tipos de estudio observacionales, comparativos:

- 1.- De cohorte, prospectivo, con un estudio de casos y controles anidado.
- 2.- Casos y controles.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes embarazadas, adscritas al Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS para la atención de su parto.

### **GRUPO 1:**

Se llevó a cabo un estudio prospectivo de cohorte, con un estudio de casos y controles anidado. Cuatrocientas mujeres nulíparas sanas, fueron reclutadas antes de las 20 semanas de gestación en las Unidades de Medicina Familiar números 5, 13, 20 y 41 del IMSS en la Ciudad de México. Estas mujeres fueron invitadas a participar en un estudio prospectivo sobre preeclampsia. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" y se obtuvo por escrito el consentimiento de dichas mujeres.

La edad gestacional de las participantes, en el momento de su inclusión al estudio, fue determinada por la fecha de última menstruación y confirmada por ultrasonido en algunos casos. De esta cohorte se excluyeron 70 pacientes por complicaciones en su embarazo diferentes a la preeclampsia, o por que abandonaron el estudio, o porque

cambiaron de domicilio y de unidad de medicina familiar de adscripción, o porque perdieron su afiliación al IMSS o porque atendieron su parto en forma particular, quedando un total de 330 participantes.

Todas las participantes recibieron atención prenatal en su unidad de medicina familiar de adscripción. A todas se les elaboró una historia clínica, para conocer su entorno médico-familiar y descartar posibles interacciones con patologías sobreagregadas que pudieran interferir con los resultados del estudio.

De esta cohorte se seleccionaron como casos las pacientes que desarrollaron preeclampsia (leve o severa) y como controles pacientes que hubieran cursado un embarazo normoevolutivo.

## **GRUPO 2:**

Se incluyeron pacientes embarazadas que atendieron su parto en el Hospital "Luis Castelazo Ayala".

a) Casos .- Pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa.

b) Controles.- Mujeres con embarazo normal de término.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

**GRUPO 1. CASOS:** Treinta pacientes de la cohorte (7.5%) desarrollaron preeclampsia y no se les diagnosticó algún proceso infeccioso (vaginal, urinario, respiratorio, digestivo) 4 semanas antes y después de la toma de la muestra de sangre (18 desarrollaron preeclampsia leve y 12 desarrollaron preeclampsia severa).

**CONTROLES:** Para cada paciente con preeclampsia se seleccionó de la cohorte reclutada, una paciente con embarazo normoevolutivo como control (30 en total). Las

pacientes control fueron seleccionadas tomando en cuenta la edad materna, el índice de masa corporal y la fecha de toma de la muestra de la sangre.

**GRUPO 2.** Se incluyeron diez mujeres con diagnóstico de preeclampsia y diez mujeres con embarazo normal.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

**Grupo No. 1** Para conformar la cohorte se reclutaron pacientes nulíparas, sanas, con una tensión arterial (TA) menor de 140/90 mm Hg, sin proteinuria a las 20 semanas de gestación.

Para la selección de los **casos** se consideraron aquellas pacientes que desarrollaron una TA  $\geq$  140/90 mm Hg, proteinuria de 300 mg/L o más ó su equivalente en tira reactiva. Para la selección de los **controles** se consideró a aquellas pacientes que cursaron un embarazo con TA < 140/90 mm Hg, sin proteinuria.

**Grupo No. 2 Casos:** pacientes embarazadas, nulíparas con TA superior a 160/110 mm Hg, proteinuria mayor a 2 g en orina de 24 horas, o su equivalente en tira reactiva.

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

**Controles:** Pacientes nulíparas, con embarazo de término, sin patología asociada, con TA < 140/90 mm Hg y sin proteinuria.

De acuerdo al Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (10) se definió:

**Embarazo normal:** embarazo único en una mujer previamente normotensa, quien permaneció con TA normal, sin proteinuria o edema, y que dio a luz a un neonato sano con un peso adecuado para su edad gestacional, después de 37 semanas de gestación.

**Hipertensión gestacional:** presión sanguínea absoluta  $\geq 140/90$  mm Hg durante la segunda mitad del embarazo, manifestada como mínimo dos veces en un intervalo de 6 horas o más.

**Preeclampsia:** hipertensión gestacional con proteinuria ( $\geq 300$  mg/24 hr o en su caso más de una 1+ en una muestra de orina tomada al azar)

## **OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

**Grupo 1:** Se tomaron a las 20 semanas de gestación.

**Grupo 2:** a) Embarazo normal. Se tomaron a las 38-39 semanas de gestación.

b) Preeclampsia. Se tomaron en el momento del diagnóstico de la preeclampsia.

Las muestras de sangre fueron obtenidas por la mañana con ayuno mínimo de 8 horas, por punción en la vena cubital. Se tomaron 10 ml de sangre, la cual fue depositada en tubos de 15X100 mm. Siempre se tuvo cuidado de evitar la presión en el brazo o sobre la vena antecubital o causar algún daño en el área.

Las muestras fueron centrifugadas a 3,000 rpm por 15 min a 4°C. Se separó el suero en alícuotas y se almacenó a -70°C hasta su análisis.

## **DETERMINACIÓN DE P-, L-, Y E-SELECTINA**

Las concentraciones plasmáticas de las moléculas de adhesión P-, L-, y E-selectina solubles se evaluaron utilizando una técnica de sándwich inmunoenzimático (ELISA), por medio de estuches comerciales (Parameter, R&D Systems Inc., Minneapolis MN, USA) específicos para cada molécula (62, 64, 66). La sensibilidad del análisis para las muestras de plasma fue de 0.1 ng/ml (E-selectina), 0.5 ng/ml (P-selectina) y 0.3 ng/ml (L-selectina). Las alícuotas de plasma se descongelaron una sola vez, analizándose por duplicado.

## **PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS**

Cada uno de los estuches de ELISA contiene:

- Una microplaca con 96 pozos, cubiertos con un anticuerpo monoclonal murino específico para E-, L- o P-Selectina soluble.
- Estándares de concentración conocida de E-, L- o P-Selectina, para la realización de las curvas de calibración.
- Diluyente para las muestras de suero. Consiste en una solución amortiguadora con proteína y un conservador.
- Conjugado concentrado. 0.3 ml de anticuerpo para E-, L- o P-Selectina, conjugado con peroxidasa de rábano, diluido en amortiguador y un conservador.
- Diluyente para el conjugado. Solución amortiguadora para diluir el anticuerpo conjugado.

- Control. Un vial de suero humano liofilizado conteniendo una concentración conocida de E-, L- o P-Selectina.
- Solución amortiguadora de lavado concentrada. Solución surfactante amortiguada, con un conservador.
- Substrato. Solución de substrato (tetrametilbenzidina) para la peroxidasa.
- Solución para detener la reacción. Solución concentrada de ácido sulfúrico.
- Tiras adhesivas para cubrir la microplaca.

1.- Se ponen a temperatura ambiente todos los reactivos antes de su uso, incluyendo las muestras de plasma.

2.- Solución de lavado.-En caso de observar cristales en el concentrado, se pone el buffer de lavado a temperatura ambiente y se mezcla suavemente hasta que los cristales se hayan disuelto.

3.- Se diluyen 20 ml del buffer de lavado concentrado en agua desionizada, para preparar 500 ml de solución de lavado.

4.- Los estándares de E-, P- y L-selectina se reconstituyen con 1 ml de agua desionizada. Se deja reposar a temperatura ambiente por lo menos 10 minutos antes de usarlos. Se mezcla el contenido de cada vial suavemente hasta la disolución completa. No se debe agitar vigorosamente ni hacer espuma. Usar los estándares en los 30 min siguientes a su reconstitución. Su concentración aparece en las etiquetas **(Tabla 3 y figuras 6a, b y c)**.

5.- Control E-, P- y L-selectina. Se reconstituye el control con 500  $\mu$ l (0.5 ml) de agua desionizada. Se deja reposar a temperatura ambiente por lo menos 10 minutos. Mezclar suavemente hasta que el contenido se disuelva completamente. Usar en los 30 minutos siguientes a su reconstitución. Su concentración aparece en las etiquetas.

6.- Conjugado E-, P- y L-selectina. Se golpea suavemente la tapa del concentrado para retirar el líquido que pueda estar atrapado. Destapar con cuidado y transferir 250  $\mu$ l del concentrado a la botella del diluyente del conjugado. Mezclar suavemente por inversión y rotación. No agitar vigorosamente ni hacer espuma.

#### **PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS.**

Todas las muestras de suero para el análisis de E- y P-Selectina fueron diluidas 1:10 y 1:20 con el diluyente de la muestra incluido en el estuche; por otro lado, a las muestras de suero para L-Selectina se les realizó una dilución 1:20 y 1:50, considerando que para cada análisis se requiere una alícuota de 100  $\mu$ l por cada una de las muestras.

Los procedimientos para el análisis de E-, P- y L-selectina están descritos en la **tabla 4.**

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows 8.0 (Statistical Package for Social Sciences; SPPS Inc., Chicago IL, USA). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad en la distribución de los datos. Para las variables continuas se calcularon promedios y desviaciones estándar. Estos datos se compararon por medio de la prueba t de Student si la distribución fue normal o la prueba de U de Mann-Whitney si la distribución no fue normal. Las variables porcentuales se compararon a través de la prueba de  $\chi^2$ . Se utilizó análisis de varianza de una vía (ANOVA), conjuntamente con la prueba de Bonferroni, para comparar las concentraciones de las selectinas entre los diferentes grupos estudiados (embarazo normal y preeclampsia, 20 semanas de gestación y término del embarazo). Para analizar las concentraciones de las selectinas a las 20 semanas de gestación como predictores de preeclampsia, se elaboraron curvas ROC (receiver-operating characteristic curves), graficando los valores de sensibilidad (verdaderos positivos) versus 1-especificidad (falsos positivos) de cada uno de los puntos de corte (78,79). Los valores que proporcionaron las curvas ROC con el área bajo la curva más grande se seleccionaron como puntos de corte para calcular los valores predictivos y para dicotomizar los datos como “bajos” o “altos” (por abajo o por arriba del punto de corte, respectivamente).

Para el cálculo de los valores predictivos se elaboraron tablas de 2x2. Para todas las pruebas estadísticas se consideró una  $p < 0.05$  como significativa (78).



## RESULTADOS

---

En la **tabla 5** se encuentran las características clínicas de las participantes. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad materna entre los grupos. La edad gestacional al término del embarazo fue significativamente menor en las pacientes que presentaron preeclampsia. En los dos grupos estudiados, la resolución del embarazo fue por vía cesárea en la mayoría de las pacientes con preeclampsia. El bajo peso y la prematurez del producto se presentaron con mayor frecuencia en las pacientes que desarrollaron preeclampsia. En la **tabla 6** se presentan por separado las características clínicas de las pacientes de la cohorte que desarrollaron preeclampsia leve y severa.

En la **tabla 7** se expresan de manera numérica los resultados obtenidos en relación con la concentración de las selectinas. En los embarazos normales la concentración de la molécula de adhesión E-selectina soluble fue mayor en el embarazo a término con respecto a las pacientes de 20 semanas de gestación ( $54.7 \pm 1.6$  y  $36.9 \pm 1.6$  respectivamente).

Con relación a las moléculas de adhesión L- y P-selectina solubles no encontramos cambios significativos en sus concentraciones al comparar los resultados obtenidos a las 20 semanas de gestación contra los embarazos de término.

En las pacientes que presentaron preeclampsia, las tres moléculas de adhesión E-, L- y P-selectina solubles presentaron cambios significativos en sus concentraciones, al comparar los resultados de las 20 semanas de gestación con los del tercer trimestre ( $42.8 \pm 1.4$ ,  $1143 \pm 58.7$ ,  $94.3 \pm 3.2$ ;  $65.9 \pm 1.4$ ,  $1008 \pm 53.8$ ,  $101 \pm 2.2$  respectivamente).

El siguiente parámetro fue comparar estas concentraciones a las 20 semanas de gestación entre mujeres embarazadas sanas y pacientes embarazadas que desarrollaron preeclampsia. En las pacientes con preeclampsia se encontraron concentraciones elevadas en las moléculas de adhesión E- y P-selectina solubles, más sin embargo en la L-selectina soluble la concentración fue menor en las pacientes con preeclampsia que en las pacientes con embarazo normal ( $1143 \pm 58.7$  y  $1750 \pm 55.3$  respectivamente).

Al término del embarazo se encontraron diferencias significativas en todas las moléculas de adhesión celular, al comparar las pacientes con embarazo normal con las de preeclampsia. La concentración fue más alta en E- y P-selectina soluble en las pacientes preeclámpticas y L-selectina fue más baja.

En la figura 7 podemos observar el comportamiento de las concentraciones en suero de las moléculas de adhesión E-, L- y P-selectina solubles a las 20 semanas de gestación, en embarazos normales, con preeclampsia leve y preeclampsia severa. En el caso de E-selectina no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos (**Fig. 7a**). Sin embargo, la L-selectina fue significativamente menor en las pacientes con preeclampsia severa, al compararlas con las pacientes con preeclampsia leve y las de embarazo normal (**Fig. 7b**). Finalmente, la concentración de P-selectina en suero fue significativamente mayor en las pacientes con preeclampsia severa, comparado con el grupo de preeclampsia leve y embarazo normal (**Fig. 7c**).

Para calcular los valores predictivos de las selectinas, con relación al diagnóstico de preeclampsia, en primer lugar se elaboraron las curvas ROC correspondientes (**Fig. 8**). De acuerdo al área bajo la curva de cada una de estas gráficas, se determinó que

únicamente L-selectina y P-selectina eran útiles para identificar a las pacientes con preeclampsia a las 20 semanas de gestación. En la **tabla 8** podemos ver los valores predictivos de las moléculas de adhesión L- y P-selectina. Las concentraciones que se seleccionaron, de acuerdo a las curvas ROC, como puntos de corte para realizar estos cálculos fueron 1414 ng/ml para L-selectina y 81.5 ng/ml para P-selectina. La L-selectina presentó una sensibilidad y una especificidad mejor (85% y 93% respectivamente), un valor predictivo positivo de 49% y un valor predictivo negativo de 99%, lo cual nos indica que es un buen predictor para la detección de la preeclampsia a las 20 semanas de gestación.

Los valores predictivos positivo y negativo se modifican con la prevalencia de la enfermedad en la población, por lo que una alta prevalencia permite una alta predicción. La sensibilidad y la especificidad son valores que no se modifican con la prevalencia de la enfermedad, de ahí que sean los indicadores de eficacia diagnóstica más utilizados en la literatura científica.

## DISCUSIÓN

---

Existen evidencias de que el embarazo estimula por si mismo una respuesta inflamatoria en la madre y recientemente se ha hecho énfasis en la idea de que la preeclampsia puede deberse a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada hacia el embarazo (46). El origen del estímulo inflamatorio durante el embarazo parece ser la placenta, a través de los cambios que se producen en las señales pro-inflamatorias, como las citocinas, que se originan en este órgano. Estas moléculas están aumentadas en las pacientes con preeclampsia (13, 50) y a su vez inducen la síntesis, expresión y secreción de moléculas de adhesión en las células endoteliales, los leucocitos y las plaquetas (48,49)

En este trabajo los resultados indican que en las pacientes con preeclampsia la concentración de P-selectina y E-selectina en el suero fue significativamente mayor y la de L-selectina menor, en comparación con los embarazos normales. Estas observaciones sugieren que en mujeres que desarrollaron preeclampsia los cambios de concentración en las moléculas de adhesión solubles están asociados con la activación de leucocitos, plaquetas y células endoteliales (48,49).

Las moléculas de adhesión celular juegan un papel importante en la interacción endotelial célula-leucocito. Esta familia consiste de selectinas, integrinas, moléculas que pertenecen a la superfamilia del gen de la inmunoglobulina y cadherinas.

Las interacciones y respuestas que se inician por la unión de estas moléculas con sus receptores ligandos son esenciales en procesos de inflamación y reacciones inmunes, fenómenos trascendentales en la defensa del organismo. La adhesión de

leucocitos polimorfonucleares a células endoteliales es un evento inicial en la inflamación aguda, que varía con la naturaleza del estímulo inflamatorio.

Las interacciones adhesivas entre células y entre éstas y proteínas de la matriz extracelular juegan un papel importante en la embriogénesis, el crecimiento celular y la diferenciación, en la defensa del huésped y en el mantenimiento de la integridad vascular y epitelial.

La P-selectina se encuentra constitutivamente en etapa preformada en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas; se expresa en minutos en las células endoteliales luego de la estimulación con trombina e histamina y se internaliza rápidamente; su expresión es por lo tanto transitoria y puede unir células polimorfonucleares al endotelio, sin activación de las integrinas B2. También es sintetizada por los megacariocitos y por consiguiente media la adhesión entre leucocitos y plaquetas. Se une a grupos carbohidratos presentes en glicoproteínas de leucocitos, principalmente azúcares Lewis-x-sialilados. Esta selectina participa en la primera fase de adherencia y en consecuencia, los leucocitos disminuyen su velocidad y se aproximan a las células endoteliales iniciando el proceso de rodamiento; además, emite señales que hacen a las integrinas B2 competentes para formar uniones de alta afinidad con sus ligandos. Estudios recientes han demostrado que existen concentraciones elevadas de P-selectina en pacientes con preeclampsia, sustentando el concepto de que una activación o daño de la célula endotelial contribuye a la patogénesis de la preeclampsia (70,72). Hay evidencias que señalan que existe un incremento en la

adhesión neutrófilo-endotelio y activación endotelial en pacientes con preeclampsia debido, por lo menos en parte, a una regulación a la alta de P-selectina (80).

La L-selectina se expresa constitutivamente en la superficie de los leucocitos y es importante en la migración de los linfocitos dentro de los nódulos linfoides periféricos y sitios de inflamación crónica. Las citocinas inducen la expresión de contrarreceptores de la L-selectina y por consiguiente median la adhesión de leucocitos al endotelio. La L-Selectina se libera de la superficie de los linfocitos por acción enzimática y en consecuencia se pueden encontrar niveles altos de L-selectina soluble en fluidos biológicos de sujetos con diversas condiciones patológicas (67).

A pesar de que los fenómenos inflamatorios agudos aumentan el desprendimiento de moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales y los leucocitos, la concentración baja de L-selectina a las 20 semanas de gestación en las pacientes que desarrollaron preeclampsia, puede reflejar también un aumento en la activación de estas células en la preeclampsia, ya que se ha sugerido que la activación celular persistente puede provocar regulación a la baja de la expresión y secreción de moléculas de adhesión en las células endoteliales (80). Se han reportado también concentraciones bajas de L-selectina en pacientes que presentan síndromes inflamatorios agudos y se ha propuesto que esto refleja activación de ligandos endoteliales que, a su vez, unen a esta molécula de adhesión (67). Sin embargo, la relación precisa entre las concentraciones de moléculas de adhesión solubles y las unidas a las membranas celulares, así como la función biológica de cada una de ellas, no es clara todavía en la preeclampsia.

La E-selectina se expresa en las células endoteliales después de su activación por citocinas, principalmente IL-1 y TNF $\alpha$ . Su expresión ocurre aproximadamente en una hora, es máxima a las 4 a 8 horas y persiste durante 24 a 48 horas. Media la adhesión de neutrófilos, monocitos y eosinófilos al endotelio; se une a la molécula antígeno de Lewis, que es su ligando. Es esencial en la cooperación de la homeostasis del leucocito y en la regulación de su movimiento de la sangre a los tejidos; también es importante en la patogénesis de la aterosclerosis.

En resumen, el papel principal de las selectinas es facilitar la unión laxa de los leucocitos al endotelio durante los eventos iniciales de la inflamación u otros procesos relacionados; por lo tanto, esta adherencia leve y transitoria permite que las células rueden a lo largo de la pared vascular endotelial. Luego de esta unión se separan totalmente o se unen más, como resultado de la acción de las integrinas u otras moléculas de adhesión. Los anticuerpos monoclonales contra las selectinas o sus contrarreceptores pueden bloquear este proceso (48,49).

La inflamación tiene como resultado la expresión alterada de las moléculas de adhesión. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de moléculas de adhesión celular usualmente reflejan cambios en la superficie celular y rompimiento proteolítico. Por lo tanto, sus concentraciones en plasma/suero han sido usadas como marcadores de activación de cada componente celular del proceso inflamatorio.

Estudios previos de moléculas de adhesión en plasma o suero de pacientes con preeclampsia reportan resultados contradictorios. Algunos de ellos reportaron un incremento de P-selectina y E-selectina en pacientes con preeclampsia, mientras que

otros no reportan cambios en estas moléculas. La P-selectina en plasma se considera de origen plaquetario y se considera que sus concentraciones en plasma reflejan activación plaquetaria.

Podemos decir que el embarazo de mujeres con preeclampsia está asociado con un incremento significativo de P-selectina en plasma o suero con respecto a los embarazos normales, e indica que el embarazo está caracterizado por un incremento en la activación de las plaquetas. Las concentraciones de P-selectina encontradas en pacientes con preeclampsia es un reflejo del incremento de la activación de las plaquetas en esta enfermedad.

La molécula de adhesión E-selectina es producto específico de las células endoteliales y las concentraciones elevadas en plasma o suero de esta molécula de adhesión han sido tomadas como el reflejo de la activación de la célula endotelial. Del mismo modo, la disfunción o activación de la célula endotelial es el punto central en la fisiopatología de la preeclampsia (13,17). Se requerirán otros estudios para determinar si las concentraciones en plasma o suero de E-selectina se encuentran elevadas en otros síndromes obstétricos o son específicas de la preeclampsia. Otros estudios han reportado un incremento en los niveles de E-selectina en mujeres con fetos pequeños para su edad gestacional, comparados con fetos de mujeres con embarazos normales, así como en pacientes con preeclampsia (71).

El síndrome de preeclampsia ha sido considerado una alteración inducida por la isquemia placentaria, donde existe un aumento en la deportación de las células del trofoblasto como consecuencia de la poca oxigenación. En pacientes con enfermedad arterial coronaria se ha visto un decremento en las concentraciones circulantes de L-selectina y un decremento de CD62L en la superficie de leucocitos



(67). Hallazgos similares han sido reportados en preeclampsia (70). Estos cambios, como se señaló antes, son posibles como resultado de la inflamación intravascular crónica.

El aumento selectivo de moléculas de adhesión reportado pudiera ser resultado de un proceso inflamatorio específico que requiere la participación de las plaquetas, endotelio celular y leucocitos. Una placenta isquémica puede producir citocinas inflamatorias, así como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , u otros factores que podrían activar leucocitos (13,17). Es posible que los cambios en la concentración de moléculas de adhesión solubles en la preeclampsia sea resultado de un proceso inflamatorio en la placenta-útero. La evidencia que sustenta esta hipótesis es el aumento en la expresión de Cd11a, Cd11b y Cd11c (marcadores de superficie de la activación de leucocitos) en leucocitos recuperados de lecho placentario (81).

## CONCLUSIONES

---

Desde el comienzo de la investigación en biología de la reproducción, la etiología de la preeclampsia fue objeto de intensa investigación y especulación, a semejanza de otras patologías como la aterosclerosis o el síndrome de respuesta inflamatoria generalizada, con los cuales la preeclampsia comparte varios aspectos. Dentro de los rasgos más importantes de esta enfermedad, la isquemia placentaria tiene una participación importante en el proceso de inflamación y disfunción endotelial. Este daño endotelial favorece la activación de neutrófilos y un incremento en el nivel de citocinas detectado en mujeres con preeclampsia. Estos hallazgos pueden ser resultado de la modulación en la expresión genética y biológica de las moléculas de adhesión.

De acuerdo al objetivo propuesto, las moléculas de estudio, E-, P- y L-selectina, se encuentran alteradas a partir de la semana 20 de gestación en mujeres que desarrollan preeclampsia, lo que sugiere una asociación con la activación de leucocitos, plaquetas y células endoteliales en la patogénesis de la enfermedad. Del mismo modo y de acuerdo a nuestros resultados, se observó que la molécula de adhesión L-selectina puede ser considerada como un buen marcador para la detección temprana de la preeclampsia.

## BIBLIOGRAFIA

---

- 1 Chesley LC. Hipertensión del Embarazo. McGraw-Hill Interamericana, México, 1999.
- 2 Bowen JA, Hunt JS. The role of integrins in reproduction. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 331-343.
- 3 Taylor RN. Immunobiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 79-86.
- 4 Broughton-Pipkin F, Rubin PC: Preeclampsia the “disease of theories”. *Br Med Bull* 1994; 50: 381-385.
- 5 Roberts JM, Redman CWG: Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447.
- 6 Arbogast BW, Leeper SC, Taylor RN: Which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in preeclampsia? *Lancet* 1994; 340: 345-348.
- 7 Goiran PD, Mignot TM, Ferre F. Embryo-maternal interaction at the implantation site. A delicate equilibrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 83: 85-100.
- 8 Lían Entralgo P. Historia Universal de la Medicina. Salvat Editores, S. A. Barcelona, España, 1982: págs. 127-131.
- 9 IMSS: Norma Técnica Médica para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. Dirección de Prestaciones Médicas, Coordinación de Salud Reproductiva y Materno Infantil, 1995.
- 10 The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin 2000: N.12
- 11 Arias F. Guía Práctica Para el Embarazo y el Parto de Alto Riesgo. Mosby. España, 1994: pág. 475.

- 12 Arbogast BW, Taylor RN. Molecular Mechanisms of Preeclampsia. Chapman Hall, Austin, Texas USA, 1996.
- 13 Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. Semin Perinatol 2000; 24: 24-28.
- 14 Sibai BM, Ramadam MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1838-1839.
- 15 Velasco Murillo V, Navarrete H, Cardona P, Madrazo M. Mortalidad materna por preeclampsia – eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. Rev Med IMSS 1997; 35: 451-456.
- 16 Norwitz ER, Robinson JN, Repke JT. Prevention of preeclampsia: is it possible? Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 436-454.
- 17 Reyes Fuentes A, Chavarría Olarte ME. Aspectos moleculares de la etiología de la preeclampsia. En: Prioridades en Salud de la Mujer. Velasco Murillo V, Reyes Fuentes A (Eds). IMSS, México, 2002: págs. 129-152.
- 18 Weitlauf HM. Biology of implantation. En: The Physiology of Reproduction. Knobil E, Neill JD (Eds). Raven Press, New York, USA, 1994: págs. 391-440.
- 19 Loke YW, King A, Burrows TD. Decidua in human implantation. Hum Reprod 1995; Suppl 2: 14-21.
- 20 Kaufmann P, Burton G. Anatomy and genesis of the placenta. En: The Physiology of Reproduction. Knobil E, Neill JD (Eds). Raven Press, New York, USA, 1994: págs. 441-484.
- 21 Rogers BB, Bloom SL, Leveno KJ. Atherosclerosis revisited: Current concepts on the pathophysiology of implantation site disorders. Obstet Gynecol Surv 1999; 54: 189-195.

- 22 Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, et al. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997; 277: 1669-1672.
- 23 Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 876-881.
- 24 Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
- 25 Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L, Assche A Van. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 648-655.
- 26 Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 669-674.
- 27 Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-1375.
- 28 Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: From miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 342-352.
- 29 Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of preeclampsia? *Lancet* 1999; 354: 788-789.
- 30 Kharb S. Vitamin E and C in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 37-39.
- 31 Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Ekerfeit C, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy* 2005; 89: 49-61.

- 32 Wilson ML, Murphy GT, Pan VL, Ann IS. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 39-66.
- 33 Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-56.
- 34 Treloar SA, Cooper DW, Brennecke SP, Grehan MM, Martin NG. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 374-381.
- 35 Dekker G. The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 203-215.
- 36 Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N E J Med* 2001; 344: 867-872.
- 37 Lachmeijer AMA, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arngrimsson R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2002; 105: 94-113.
- 38 López Llera M. Complicated eclampsia. Fifteen years experience in-a-referral medical center. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:28-35.
- 39 Adetero OO: A sixteen year survey of maternal mortality associated with eclampsia in Llorin, Nigeria. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 30: 117-121.
- 40 Abdella TN, Sibai BM, Hays JM, et al. Relationship of hypertensive disease to abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 365-370.
- 41 Saftlas AF, Olson DR, Franks, et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 460-465.
- 42 Secretaría de Salud. Comité Nacional de Mortalidad Materna y Perinatal. Informe 1996. México, 1996.

- 43 Velasco Murillo V, Navarrete H, Cardona P, Madrazo M. Mortalidad materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med IMSS* 1997; 35: 377-383.
- 44 Myatt L, Menachen M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23: 45-57.
- 45 Moreno AL, Cano Valle F, García Romero H. *Epidemiología Clínica*. Ed. Interamericana. México, 1994, págs. 143-168.
- 46 Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499-506.
- 47 Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts JM, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: The potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 757-762.
- 48 Hou Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 35-43.
- 49 Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999; 107: 85
- 50 Freeman DJ, McManus F, Brown EA, Cherry L, et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension* 2004; 44: 708-714.
- 51 Abe E, Matsubara K, Ochi H, Ito M, Oka K, Kameda K. Elevated levels of adhesion molecules derived from leukocytes and endothelial cells in patients with pregnancy-induced hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 31-43.
- 52 Djurovic S, Schjetlein R, Wisløff F, Haugen G, Berg K. Increased levels of intercellular adhesion molecule and vascular cell adhesion molecule in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 466-470.

- 53 Van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med* 1996; 74: 13-17.
- 54 R & D Systems Inc. Human soluble ICAM-1 immunoassay. For the quantitative determination of human soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in cell culture supernate, serum and plasma. Inserto del estuche con número de catálogo BBE1B. [www.rndsystems.com](http://www.rndsystems.com)
- 55 Heimer ME. VLA proteins in the integrin family: structures, functions, and their role on leukocytes. *Annu Rev Immunol.* 1990; 8: 365-400.
- 56 Birdsall HH, Lane C, Ramser MN, Anderson DC. Induction of VCAM-1 and ICAM-1 on human neural cells and mechanisms of mononuclear leukocyte adherence. *J Immunol* 1992; 148: 2717-2723.
- 57 R & D Systems Inc. Human soluble VCAM-1 immunoassay. For the quantitative determination of human soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in cell culture supernate, serum and plasma. Inserto del estuche con número de catálogo BBE 3. [www.rndsystems.com](http://www.rndsystems.com)
- 58 Droogan AG, McMillan SA, Douglas JP, Hawkins SA. Serum and cerebrospinal fluid levels of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: predominant intrathecal release of vascular cell adhesion molecule-1. *J Neuroimmunol* 1996; 64: 185-191.
- 59 Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, Gearing AJ. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; 187: 584-589.
- 60 Vestweber D, Blanks JE. Mechanism that regulate the function of the selectins and their ligands. *Physiol Rev* 1999; 187: 584-589.
- 61 Ponthieux A, Herbeth B, Drosch S, Haddy N, Lambert D, Visvikis S. Biological determinants of serum ICAM-1, E-selectin, P-selectin and L-selectin levels in healthy subjects: the Stanislas study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 299-308.



- 62 R & D Systems Inc. Human soluble E-Selectin immunoassay, for the quantitative determination of human soluble E-Selectin (sE-Selectin) in cell culture supernates, serum and plasma. Inserto del estuche con número de catálogo BBE 2B. [www.rndsystems.com](http://www.rndsystems.com)
- 63 Ruchaud-Sparagano MH, Drost EM, Donnelly SC, Bird MI, Haslet C, Dransfield I, Potential pro-inflammatory effects of soluble E-selectin upon neutrophil function. *Eur J Immunol* 1998; 28: 80–89.
- 64 R & D Systems Inc. Human soluble P-Selectin immunoassay, for the quantitative determination of human soluble P-Selectin (sP-Selectin) in cell culture supernates, serum and plasma. Inserto del estuche con número de catálogo BBE 6. [www.rndsystems.com](http://www.rndsystems.com)
- 65 Blann A, Sunil K, Lip G. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 2166-2179.
- 66 R & D Systems Inc. Human soluble L-Selectin immunoassay, for the quantitative determination of human soluble L-Selectin (sL-Selectin) in cell culture supernates, serum and plasma. Inserto del estuche con número de catálogo BBE 4B. [www.rndsystems.com](http://www.rndsystems.com)
- 67 Rainer TH. L-selectin in health and disease. *Resuscitation* 2002; 52: 127-141.
- 68 Caritis S, Sibai B, Aut. J, Lindheimer M, VanDorsten RP, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, McNeils D, Roberts J, and the National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 179: 946-951.
- 69 Zeisler H, Livingston JC, Schatten C, Tempfer C, Knöfler M, Sibai BM, Husslein P. Serum levels of adhesion molecules in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 191.

- 70 Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Park K, Kalache K, Edwin S, Bujold E, Gomez R. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonat Med* 2002; 12: 19-27.
- 71 Bretelle F, Sabatier F, Blann A, Ercole CD, Boutiere B. Maternal endothelial soluble cell adhesion molecules with isolated small for gestacional age fetuses: comparison with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1277-1282.
- 72 Bosio PM, Cannon S, Mckenna PJ, Herlihy CO, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in woman who subsequently develop pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 709-715.
- 73 Clausen T, Djurovic C, Brosstad FR, Berg K, Henriksen T. Altered circulating levels of adhesion molecules at 18 weeks' gestation among women with eventual preeclampsia: Indicators of disturbed placentation in absence of evidence of endothelial dysfunction? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 321-325.
- 74 Blann AD, McCollum CN. Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 151-154.
- 75 Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
- 76 González Amaro R, Sánchez Madrid F. Moléculas de adhesión intracelular y factores quimiotácticos en la patogenia de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2002; 35: 985-993.
- 77 Robbins L, Cotran R, Kumar V, Collins T. *Manual de Patología Estructural y Funcional*. Mc Graw Hill Interamericana, sexta edición, 2001; págs. 282-295.
- 78 Dawson B, Trapp RG. *Bioestadística Médica*. Traducción de la 3a edición en Inglés. Editorial Manual Moderno, México 2002.

- 79 López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. Curvas ROC. [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com)
- 80 Nordoy I, Aukrust P, Muller F, Froland SS. Abnormal levels of circulating adhesion molecules in HIV-1 infection with characteristic alterations in opportunistic infections. Clin Immunol Immunopathol 1996; 81: 16-21.
- 81 Mellembakken JR, Aukrust P, Olafsen MK, Ueland T, Hestdal K, Videm V. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. Hypertension 2002; 39: 155-160.

**TABLA 1**  
**CAUSAS DIRECTAS DE DEFUNCIÓN POR PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA**  
**EN EL IMSS, 1987-1996**

	<b>NÚMERO</b>	<b>%</b>
Hemorragia cerebral	477	46.2
Síndrome de HELLP	131	12.7
Coagulación intravascular diseminada	111	10.7
Choque hipovolémico	91	8.8
Insuficiencia renal	87	8.4
Insuficiencia cardíaca	80	7.7
Falla orgánica múltiple	64	6.2
Ruptura hepática	60	5.8
Desprendimiento prematuro de Placenta normoinserta	43	4.2
Encefalopatía hipertensiva	43	4.2
Insuficiencia respiratoria aguda	39	3.8
N= 1033 casos		

Fuente: Comités Institucionales de Estudios en Mortalidad Materna, IMSS

**TABLA 2****MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR QUE PARTICIPAN EN EL FENÓMENO INFLAMATORIO.**

<b>Clave</b>	<b>Nombre</b>	<b>Ligandos</b>	<b>Células que la expresan</b>	<b>Papel en la extravasación</b>
CD62L	L-Selectina	CD34, MadCAM-1, PSGL-1, Sgp200	Leucocitos en reposo	Rodamiento
CD62E	E-Selectina	ESL-1, PSGL-1	Endotelio activado	Rodamiento
CD62P	P-Selectina	PSGL-1, CD24	Endotelio activado y plaquetas	Rodamiento

**TABLA 3**  
**CONCENTRACIÓN DE LOS ESTÁNDARES (ng/ml)**  
**Y DENSIDAD ÓPTICA OBTENIDA**

<b>E-selectina</b>	<b>D.O.</b>	<b>P-selectina</b>	<b>D.O.</b>	<b>L-selectina</b>	<b>D.O.</b>
0	0.074	0	0.02	0	0.081
0.53	0.143	1.1	0.072	1.12	0.182
2.37	0.448	8.28	0.554	3.43	0.343
4.09	0.718	21.12	1.38	11.18	0.828
6.85	1.045	37.06	2.163	29.51	1.593
9.64	1.41	50.56	2.562	62.56	2.344

**TABLA 4**

**ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS**

<b>PROCEDIMIENTOS</b>	<b>E-Selectina</b>	<b>P-Selectina</b>	<b>L-Selectina</b>
1. Se preparan reactivos, estándares, muestras y control.	+	+	+
2. Se añaden 100 µl de estándar, control o muestra en los pozos, con suficiente fuerza para asegurar el mezclado, pero sin salpicar fuera del pozo.	+	+	+
3. Incubar a temperatura ambiente.	1.5 hr	1 hr	1 hr
4. Se añaden 100 µl de conjugado diluido de E-, P- o L-Selectina, según corresponda, a cada pozo.	+	+	+
5. Cubrir la placa con el adhesivo incluido. Incubar a temperatura ambiente durante:	1.5 hr	1 hr	30 min.
6. Aspirar el contenido de cada pozo.	+	+	+
7. Lavar cada pozo con 300 µl de buffer de lavado diluido. Aspirar el contenido de cada pozo.	+	+	+
8. Repetir el procedimiento:	5 veces para hacer un total de 6 lavados	2 veces para hacer un total de 3 lavados	5 veces para hacer un total de 6 lavados
9. Después del último lavado voltear la placa sobre toallas absorbentes de papel para eliminar el buffer remanente.	+	+	+
10. Se añaden 100 µl de substrato a cada pozo.	+	+	+
11. Incubar a temperatura ambiente.	30 min.	15 min.	30 min.

<b>PROCEDIMIENTOS</b>	<b>E-Selectina</b>	<b>P-Selectina</b>	<b>L-Selectina</b>
12. <b>NO LAVAR.</b> Se añaden 100 $\mu$ l de solución para detener la reacción a cada pozo; se añade en el mismo orden que el sustrato.	+	+	+
13. Se lee la densidad óptica en los siguientes 30 minutos en un lector de microplacas ajustado a 450 nm. La corrección de longitud de onda se coloca a 620-650 nm.	+	+	+

+ Las lecturas se realizaron en un lector de placas de precisión Molecular Devices.



**TABLA 5**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PARTICIPANTES**

	n	Edad materna (años)	Edad gestacional al término del embarazo (semanas)	Vía de resolución del embarazo		Peso del recién nacido (gramos)
				Vaginal (%)	Cesárea (%)	
<b>Grupo 1:</b>						
Controles	30	24.4±5.4	39.8±1.33	60	40**	3270±483
Problemas	30	26.8±5.6	38.1±3.2*	34.5	65.5**	2931±714*
<b>Grupo 2:</b>						
Embarazos normales	10	23.4±5.3	39.2±1.1	60	40**	3105±490
Preeclampsia	10	24.8±5.5	34.9±4.5*	0	100**	2080±477*

Los datos muestran la media ± desviación estándar y fueron analizados con la prueba de  $\chi^2$  o t de Student

\*P < 0.05 Preeclampsia vs embarazo normal

\*\* P < 0.05 Cesárea vs parto vaginal

**TABLA 6**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NEONATALES Y MATERNAS.**

	Preeclampsia	
	Leve	Severa
	(n =18)	(n = 12)
Edad materna (años)	25.8 ± 5.0	28.5 ± 5.9
Índice de masa corporal	24.3 ± 3.8	25.4 ± 3.3
Edad gestacional al parto (semanas)	39.2 ± 1.4	35.9 ± 4.0 <sup>+</sup>
Edad gestacional al diagnóstico de preeclampsia (semanas)	35.8 ± 2.0	32.9 ± 4.1 <sup>+</sup>
Nacimiento por cesárea (%)	54	93 <sup>+</sup>
Peso de los neonatos (g)	3272 ± 413	2470 ± 1130 <sup>+</sup>
Presión sanguínea máxima (sistólica) (mmHg)	147 ± 6	171 ± 13 <sup>+</sup>
Presión sanguínea máxima (diastólica) (mmHg)	96 ± 6	111 ± 11 <sup>+</sup>
Presión sanguínea máxima (media) (mmHg)	113.1 ± 5.0	128.0 ± 7.0 <sup>+</sup>

Los datos muestran la media ± desviación estándar y fueron analizados con la prueba de  $\chi^2$  o t de Student

<sup>+</sup>p< 0.05 vs preeclampsia leve

**TABLA 7**  
**CONCENTRACIONES EN SUERO DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN**  
**(ng/ml)**

	Embarazos sin complicación		Preeclampsia	
	20 semanas de gestación N = 30	Embarazo a término N =10	20 semanas de gestación N = 30	3er trimestre N = 10
sE-selectina	36.9 ± 1.6	54.7 ± 1.6 <sup>†</sup>	42.8 ± 1.4 <sup>‡</sup>	65.9 ± 1.4 <sup>†‡</sup>
sL-selectina	1750 ± 55.3	1665 ± 54.3	1143 ± 58.7 <sup>‡</sup>	1008 ± 53.8 <sup>†‡</sup>
sP-selectina	82.5 ± 1.9	80.1 ±1.9	94.3 ± 3.2 <sup>‡</sup>	101 ± 2.2 <sup>‡</sup>

Los datos muestran la media ± error estándar.

† p<0.05 vs 20 semanas de gestación

‡ p< 0.05 vs embarazo normal

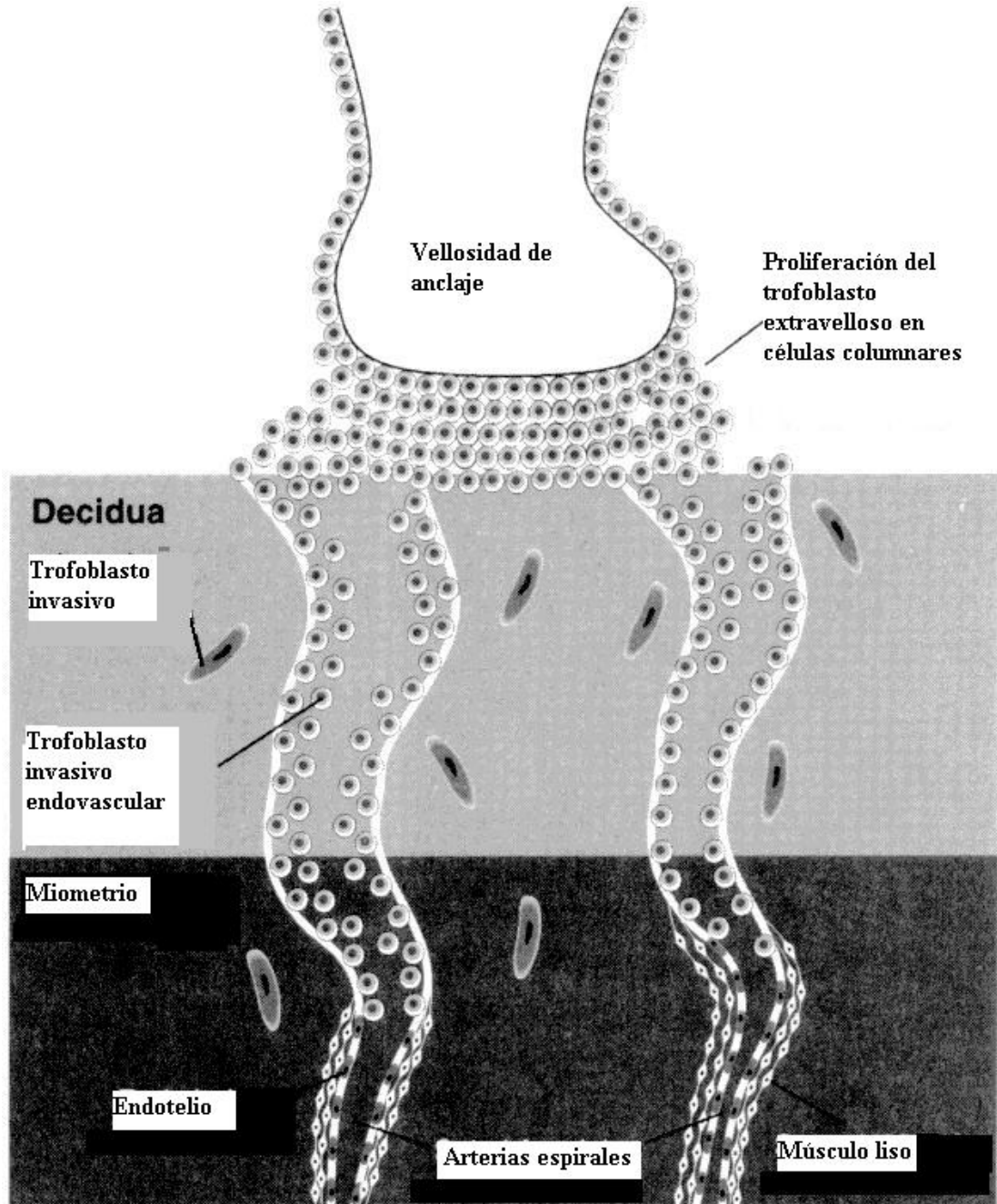
**TABLA 8**  
**VALORES PREDICTIVOS PARA PREECLAMPSIA A LAS 20 SEMANAS DE**  
**GESTACIÓN**

<b>Molécula</b>	<b>Valor Umbral (ng/mL)</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>Valor predictivo</b>	
				<b>Positivo (%)</b>	<b>Negativo (%)</b>
SL- selectina	1414	85	93	40	99
SP- selectina	81.5	67	80	20	97

Datos calculados mediante curvas ROC y tablas 2x2 de las moléculas de adhesión evaluadas en la tabla. Los valores predictivos negativo y positivo fueron calculados incluyendo el valor de la prevalencia de preeclampsia en la fórmula (7.5%)

Figura 1

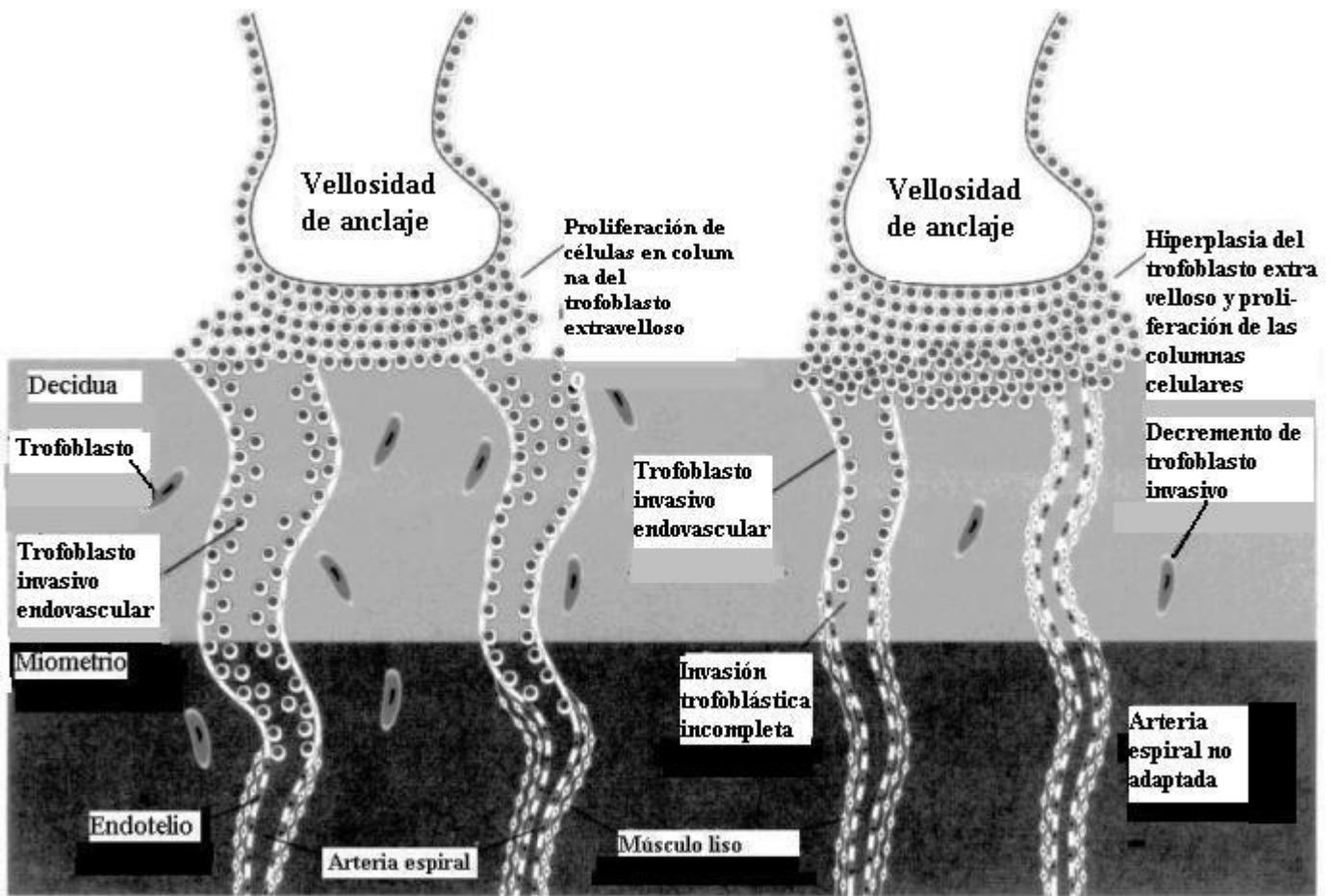
IMPLANTACIÓN NORMAL DE LA PLACENTA



Tomado de Rogers BB y col. Obstet Gynecol Surv 1999; 54: 189-195.

Figura 2

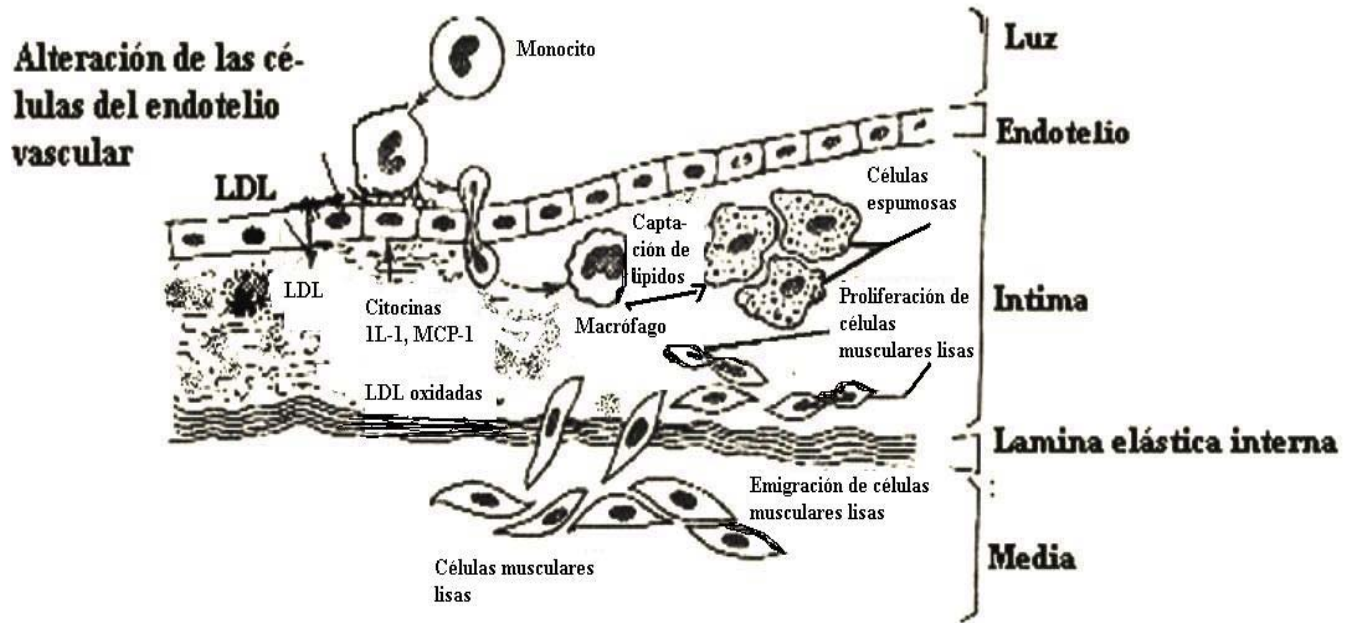
INVASIÓN TROFOBLÁSTICA INCOMPLETA (DERECHA) EN CONTRASTE  
CON LA INVASIÓN TROFOBLÁSTICA NORMAL (IZQUIERDA)



Tomado de Rogers BB y col. Obstet Gynecol Surv 1999; 54:189-195.

Figura 3

INTERACCIONES CELULARES EN LA ATEROESCLEROSIS

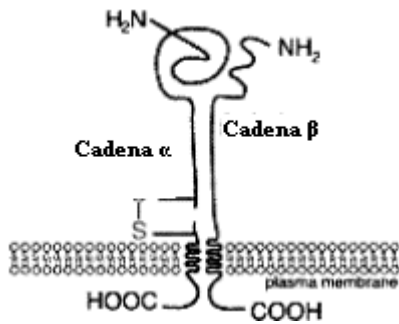


Tomado de Robbins C y col. Manual de Patología Estructural y Funcional. Mc Graw Hill Interamericana, 2001; págs. 282-295.

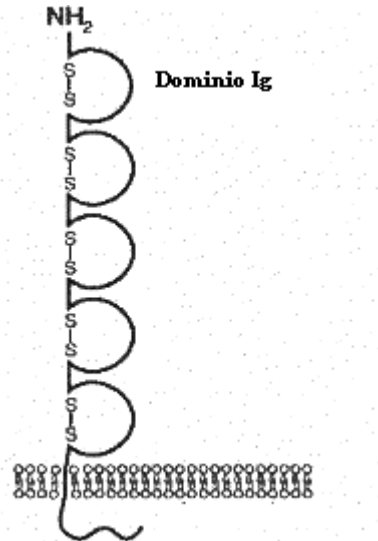
Figura 4

ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

(A) Integrinas



(C) Inmunoglobulinas



(B) Selectinas

L-selectina



E-selectina



P-selectina



**EGF** Dominio del Factor de Crecimiento Epidermal

**O** Módulos complementarios de regulación

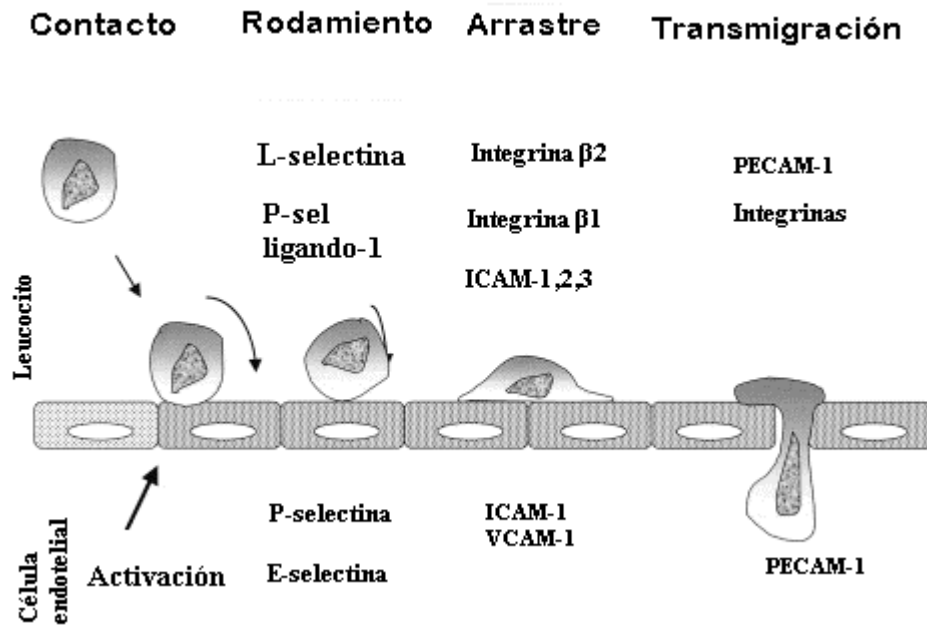
**←** Secuencia transmembranaral

**[ ]** Secuencia citoplasmática

Tomado de Price DT y col. Am J Med 1999; 107: 85-97.



**Figura 5**  
**REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA INTERACCIÓN**  
**LEUCOCITO- ENDOTELIO VASCULAR**



Tomado de Blakenberg S y col. *Atherosclerosis* 2003; 170: 191-198.

Figura 6a.

Curva estándar de L-selectina

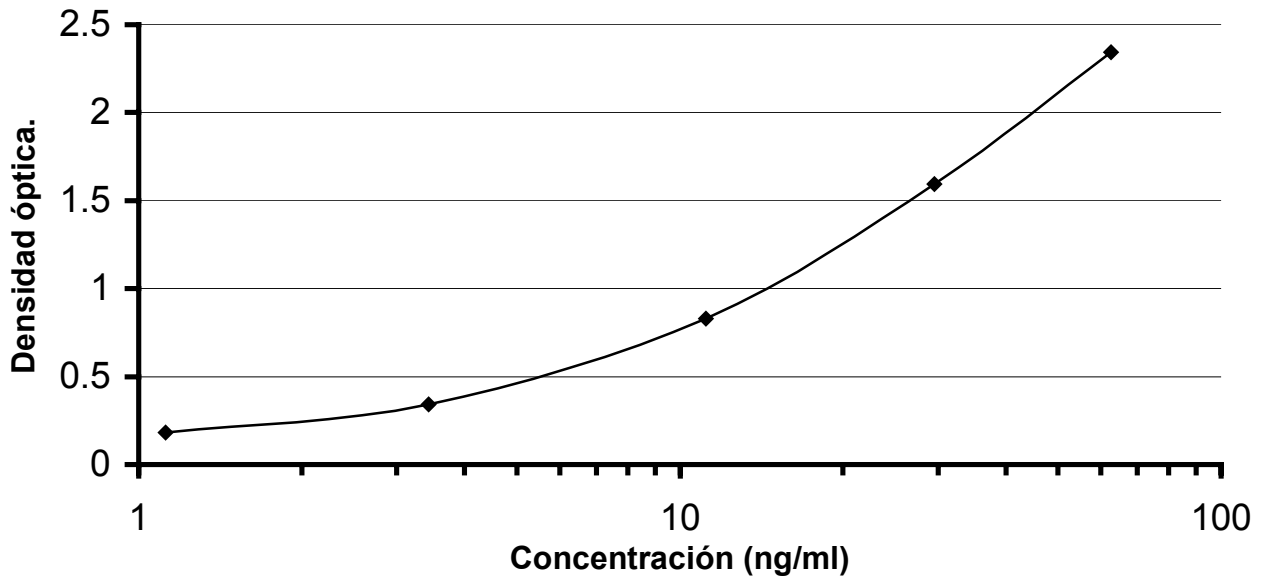


Figura. 6b

Curva estándar de E-selectina

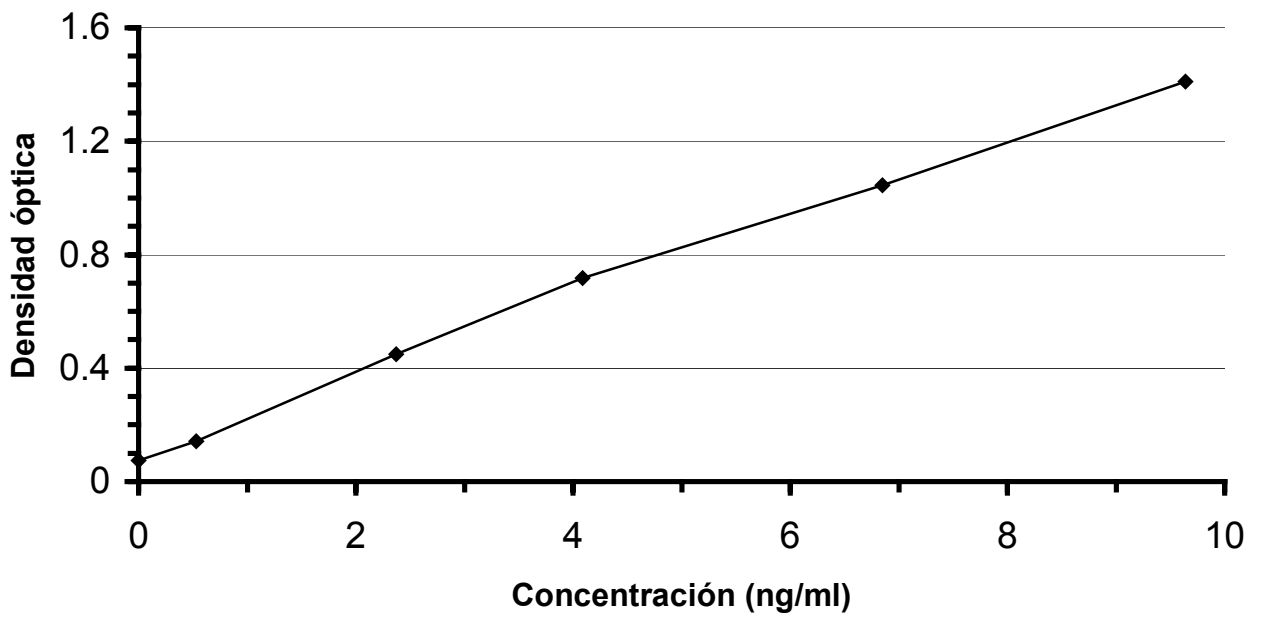


Figura 6c.

Curva estándar de P-selectina

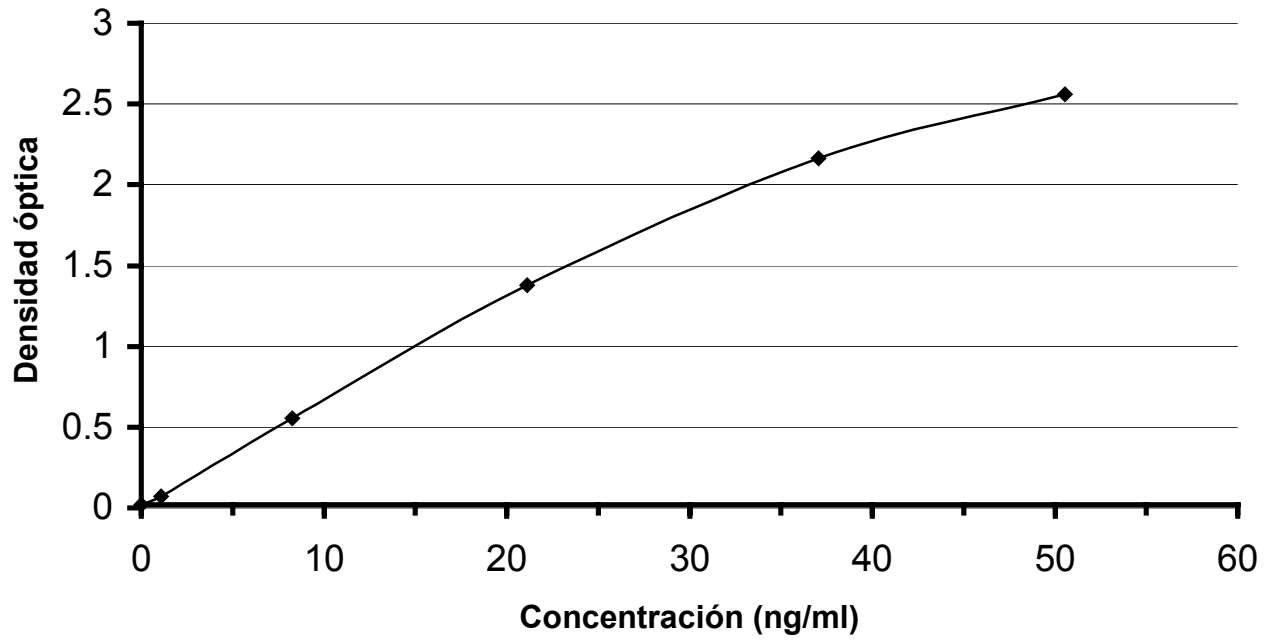
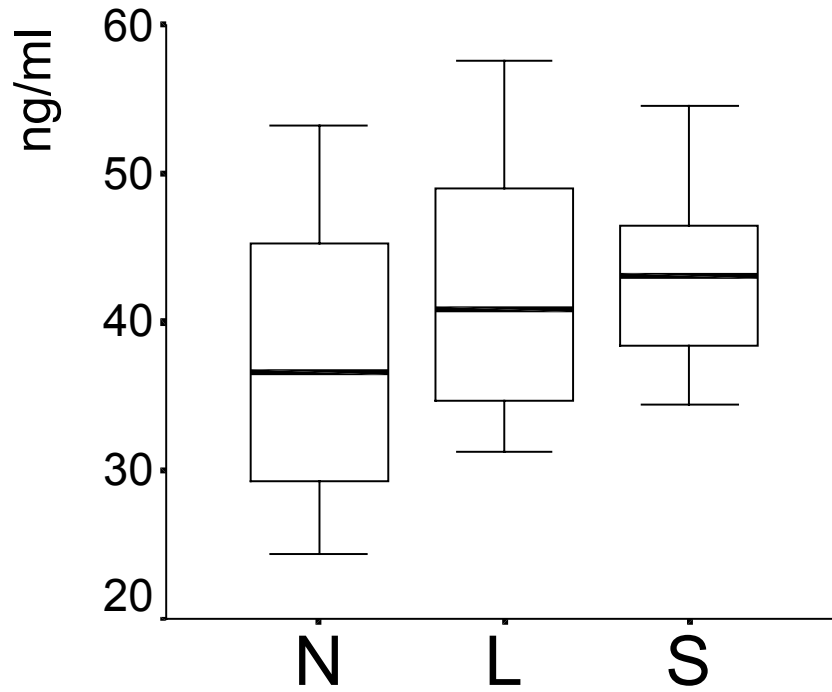


Figura 7a

CONCENTRACIONES DE "E-Selectina" A LAS 20 SEMANAS DE GESTACIÓN



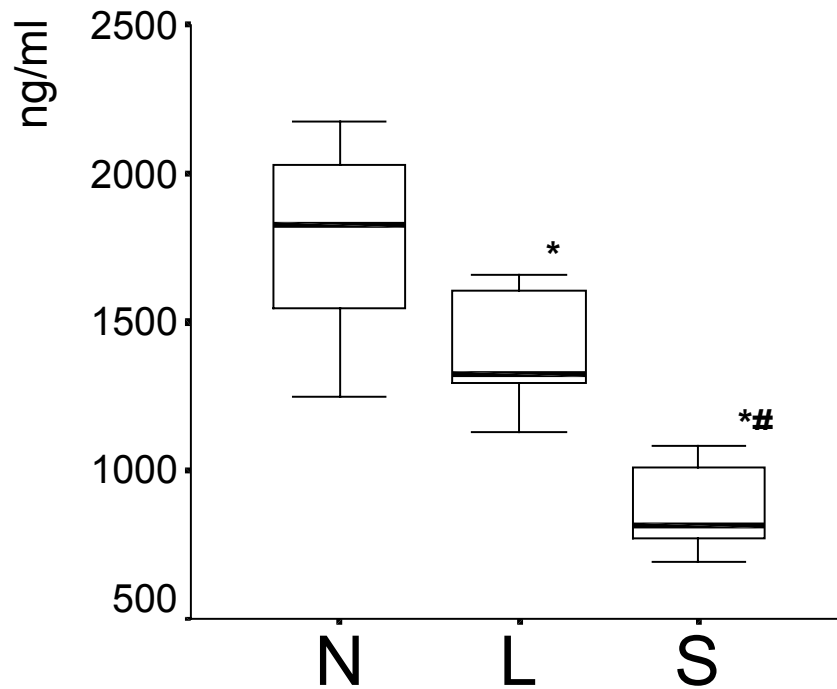
**N** = Embarazo normal

**L** = Preeclampsia leve

**S** = Preeclampsia severa

Figura 7b

CONCENTRACIONES DE "L-Selectina" A LAS 20 SEMANAS DE GESTACIÓN



N = Embarazo normal

L = Preeclampsia leve

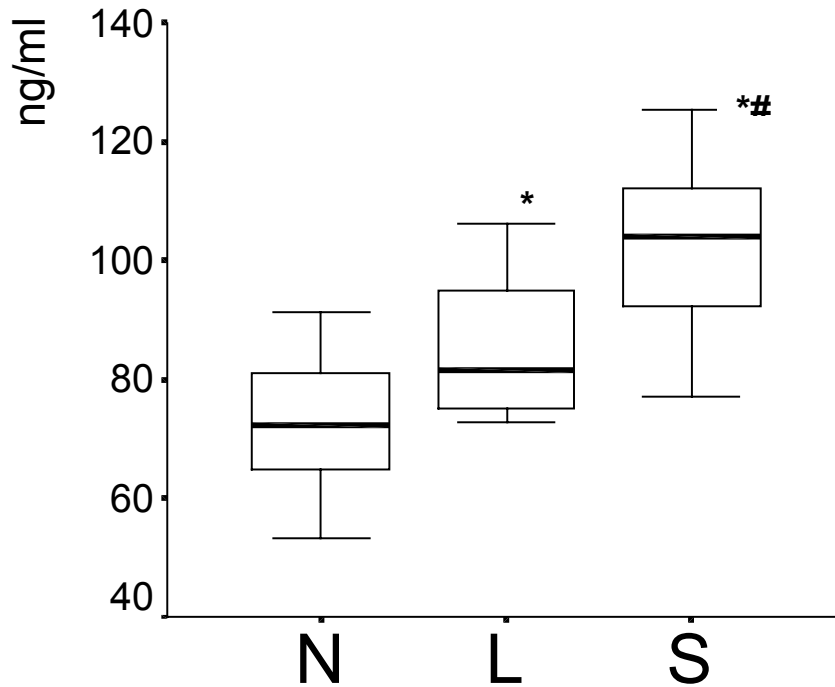
S = Preeclampsia severa

\*  $p < 0.05$  vs embarazo normal

#  $p < 0.08$  preeclampsia leve vs preeclampsia severa

Figura 7c

CONCENTRACIONES DE "P-Selectina" A LAS 20 SEMANAS DE GESTACIÓN



**N** = Embarazo normal

**L** = Preeclampsia leve

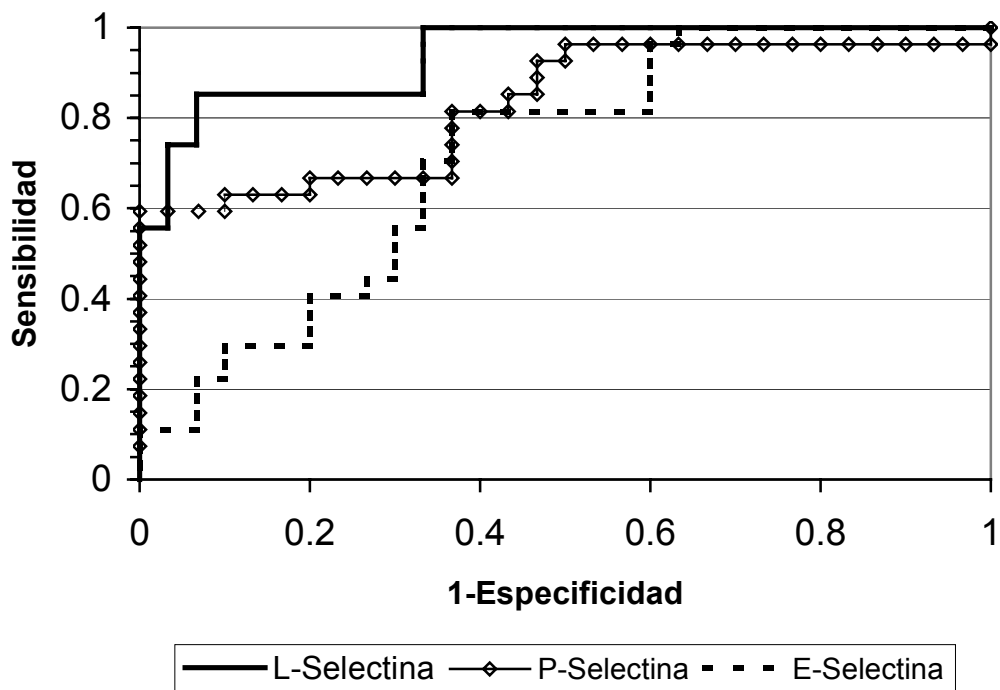
**S** = Preeclampsia severa

\*  $p < 0.05$  vs embarazo normal

#  $p < 0.08$  preeclampsia leve vs preeclampsia severa

Figura 8

CURVAS "ROC" PARA LA PRESENTACIÓN DE PREECLAMPSIA



Las curvas se calcularon utilizando los resultados obtenidos a las 20 semanas de gestación.