

# Cirugía y Cirujanos

Volumen 72  
Volume

Número 2  
Number

Marzo-Abril 2004  
March-April

*Artículo:*

P-selectina como marcador de reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



# P-selectina como marcador de reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia

Dr. José Daniel Salazar-Exaire, \* Dra. Ruth Iliana Reyes-Martínez, \*\* Dr. Raúl González-Álvarez, \*\*\*  
Acad. Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño\*\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** la preeclampsia tiene una incidencia de aproximadamente 5% en la población obstétrica. La fisiopatología de esta entidad tiene como característica fundamental la disfunción endotelial y la activación plaquetaria. Las selectinas son moléculas que regulan la interacción de éstas. La P-selectina se expresa en la superficie de la plaqueta. El objetivo es describir el papel de la P-selectina en la reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia y compararlo con pacientes con embarazo normal.

**Material y métodos:** estudio de casos y controles. Fueron seleccionadas 30 pacientes con preeclampsia severa (casos) que recibieron atención en la Unidad de Cuidados Intensivos y se contrastaron con 30 pacientes con embarazo sin patología concomitante (controles), de la Unidad de Tococirugía del mismo hospital. A todas las mujeres, previo consentimiento informado, se les tomaron 10 ml de sangre periférica y se determinó la P-selectina mediante la técnica ELISA, con un kit Bender Med.

**Resultados:** se compararon las principales variables clínicas, bioquímicas y hematológicas, resaltando la diferencia significativa respecto a P-selectina.

**Conclusiones:** la P-selectina es un marcador de la reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia severa.

**Palabras clave:** P-selectina, disfunción endotelial, preeclampsia.

## Summary

**Introduction:** Pre-eclampsia affects 5% of all pregnancies. The physiopathologic hallmark is altered endothelium function and platelet activation. Selectins are molecules involved with the regulation between these systems, P-selectin is a molecule expressed in platelet membrane. Our objective was to describe the role of P-selectin on endothelial reactivity in patients with pre-eclampsia compared with normal pregnancies.

**Material and methods:** Blood samples from 30 patients with severe pre-eclampsia (cases) were compared with patients with 30 normal pregnancies during labor (controls). Samples from both groups were analyzed using ELISA (Bender Med kit, Vienna, Austria) for determination of P-selectin.

**Results:** We compared main clinical, biochemical, and hematologic variables in both groups, identifying an outstanding difference in expression of P-selectin between them.

**Conclusions:** P-selectin is a marker of endothelium activation in patients with severe pre-eclampsia.

**Key words:** P-selectin, Altered endothelium function, Severe pre-eclampsia.

## Introducción

La preeclampsia es una complicación común del embarazo y la causa más frecuente de mortalidad materno-fetal, a la que se suma un crecimiento intrauterino retardado y prematuridad de los productos<sup>(1,2)</sup>.

La preeclampsia define a aquellas pacientes que después de la vigésima semana de embarazo presentan presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg y proteinuria mayor a 300 mg/l, y que previamente habían sido normotensas.

La incidencia de la preeclampsia es aproximadamente de 5% de todos los embarazos, y dentro de su patología se ha propuesto como característica general la disfunción endotelial, con el consiguiente aumento de la reactividad vascular y la activación de la cascada de coagulación<sup>(3-6)</sup>.

### Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño  
Laguna de Colores No. 101,  
Esq. Lago Caimanero,  
Col. La Nueva Oxtotitlán  
50100 Toluca, Estado de México.

Recibido para publicación: 16-01-2004.  
Aceptado para publicación: 16-02-2004.



Las selectinas son moléculas de adhesión que regulan la interacción de los leucocitos, plaquetas y células endoteliales<sup>(7)</sup>. Estas moléculas están involucradas en procesos de migración leucocitaria, tráfico de moléculas e inflamación. Todos estos componentes son esenciales en la respuesta inmune<sup>(8)</sup>. Además, los leucocitos circulantes se unen a las selectinas expresadas por el endotelio activado y de este modo tiene lugar la migración leucocitaria.

La P-selectina es una proteína transmembranal que se expresa en la superficie de plaquetas y células endoteliales activadas. Es una proteína de adhesión para neutrófilos, monocitos y células T<sup>(9)</sup>, y aunque la P-selectina soluble está presente en sujetos normales<sup>(10,11)</sup>, se encuentra elevada en pacientes con glomerolunefritis proliferativa<sup>(9)</sup>, problemas trombóticos, preeclampsia-eclampsia<sup>(12)</sup> y diabetes mellitus insulino-dependiente autoinmune<sup>(13)</sup>.

Por otro lado, se ha podido demostrar que la P-selectina desempeña un papel antiinflamatorio al inhibir la adhesión de neutrófilos activados a las células endoteliales.

El objetivo de este estudio fue comparar los niveles de P-selectina en pacientes con preeclampsia y en pacientes con embarazo normal.

## Material y métodos

Se diseñó un estudio comparativo, prospectivo y transversal, en el que se incluyeron en forma aleatoria 30 mujeres primigestas portadoras de preeclampsia (casos), que ingresaron al Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional “La Raza”, y 30 pacientes con la misma edad gestacional y embarazo normal (grupo control), atendidas en la Unidad de Tococirugía. Se excluyeron pacientes con algún defecto plquetario, aparte de los provocados por la preeclampsia, con transfusiones o plasmaféresis, con manejo de inhibidores de las prostaglandinas (analgésicos no esteroideos) y pacientes con terapia dialítica o antitrombótica.

**Cuadro I.** Características de dos grupos de mujeres embarazadas

Variable	Embarazo normal N = 30	Preeclampsia N = 30	Significancia estadística t de Student
Edad (años)	27.08 ± 6.01	27.066 ± 6.43	ns
Peso de los productos (g)	2,404.17 ± 69	2,236.17 ± 779	< 0.001
Ácido úrico	4.05 ± 1.53	6.03 ± 1.75	< 0.05
Proteínas totales	6.52 ± 0.69	5.97 ± 0.68	< 0.001
Plaquetas (mm <sup>3</sup> x 1,000)	205,200 ± 57,141	205,200 ± 57,141	ns
Fibrinógeno (mg/dl)	564.6 ± 106.7	495.0 ± 122.3	< 0.05
Presión arterial media (mmHg)	85 ± 6.0	121.6 ± 10.1	< 0.001
Albúmina (g/dl)	4.02 ± 0.349	3.647 ± 0.49	< 0.001
Proteína P-selectina (ng)	366.0 ± 45.0	695.0 ± 51.8	< 0.001

A cada paciente se le realizó extracción de 10 ml de sangre periférica, para la determinación de la P-selectina plasmática por el método de ELISA<sup>(10,14)</sup>.

Las muestras fueron centrifugadas inmediatamente a 2,000 g durante 15 minutos, para posteriormente ser almacenadas en varias alícuotas a -70°C, hasta que se realizó el ensayo. La técnica de ELISA fue la de Sandwich, empleando un kit Bender Med ELISA (Viena, Austria). El coeficiente de la variación intraensayo acusó 6% y el coeficiente de variación interensayo, 8%. Las demás determinaciones se realizaron según métodos estándares automatizados.

Para el análisis estadístico se obtuvieron medias y desviaciones estándar, utilizando la prueba de t Student no pareada; se aceptaron valores de p menores de 0.05.

## Resultados

Las características de las pacientes y los controles están señaladas en el cuadro I. Sólo se muestran los resultados más representativos, ya que el resto de las variables no tuvieron diferencias significativas. La concentración plasmática de P-selectina mostró una diferencia significativa en las pacientes con preeclampsia en comparación con las mujeres con embarazo normal, lo que pudiera sugerir que la P-selectina es un indicador de actividad endotelial. Los valores se dan como medias y desviaciones estándar.

## Discusión

La preeclampsia es una complicación del embarazo que puede tener repercusiones serias para la madre y el feto<sup>(4,6)</sup>. Afecta aproximadamente a 5% de las mujeres embarazadas y es la causa más común de muerte materna; en nuestro país representa entre 36 y 48%.

La causa precisa de la preeclampsia aún se desconoce, pero cada vez existen mayores evidencias de que las plaque-

tas desempeñan un papel preponderante en la patogénesis de esta enfermedad<sup>(5,6)</sup>.

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

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

Las selectinas E, S y L pertenecen a la familia de las moléculas de adhesión<sup>(15)</sup>, encontrándose la E-selectina expresada en las células endoteliales activadas<sup>(16)</sup>. La P-selectina está constitutivamente sintetizada y almacenada dentro de los gránulos alfa de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Plade de las células endoteliales, y es redistribuida en las membranas plasmáticas bajo estimulación celular<sup>(17)</sup>, mientras que la L-selectina se expresa en la superficie de muchos leucocitos<sup>(18)</sup>. El motivo por el cual las selectinas sólo se expresan en células activadas se debe a que las formas solubles de estas proteínas pueden ser usadas como marcadores de actividad endotelial, en especial la P-selectina<sup>(19)</sup>.

El principal papel de las selectinas está fuertemente relacionado con la respuesta inmunológica, en donde la regulación del tránsito y la migración de los leucocitos<sup>(20)</sup>, en particular la P-selectina, tiene funciones específicas en la inflamación y hemostasis de las plaquetas. En cuanto a la inflamación, las células endoteliales se ven sometidas a estimulación repetida y prolongada por numerosos mediadores químicos, lo que produce sobreexpresión de moléculas de P-selectina sobre la superficie endotelial, la cual es aumentada mediante la trombina, molécula unida al complejo trombina-antitrombina III en el estado pretrombótico de preeclampsia asociada a mortinatos<sup>(20)</sup>.

La lesión endotelial es común en todas las características patológicas de la preeclampsia. La activación de los neutrófilos se asocia también a la patofisiología de la preeclampsia, y requieren adherirse y migrar a través del endotelio<sup>(21)</sup>. Esta vía ocurre por la interacción de las moléculas de adhesión del endotelio y receptores de superficie de los neutrófilos. Bajo esta activación, los gránulos de los neutrófilos son liberados y así son capaces de producir daño vascular.

En este estudio encontramos que la concentración de P-selectina fue significativamente más alta en pacientes preeclámpticas que en mujeres con embarazo normal. Konijnenberg y colaboradores<sup>(22)</sup> y Halim y colaboradores<sup>(23)</sup> han demostrado niveles altos de P-selectina en preeclampsia, en tanto que Clark y colaboradores<sup>(24)</sup> indicaron que la migración de neutrófilos en el endotelio requirió de la expresión de P-selectina y liberación de factor activador de plaquetas del

endotelio. Por su parte, Krauss y colaboradores<sup>(21)</sup> identificaron niveles plasmáticos de moléculas de adhesión intercelular-1 y moléculas de adhesión vascular-1, con E-selectina significativamente más alta en mujeres preeclámpticas, comparadas con mujeres con embarazo normal<sup>(25)</sup>.

La función de las selectinas parece estar controlada en gran parte por su presencia o ausencia de las superficies celulares y éstas pudieran estar involucradas en la respuesta inflamatoria, ya que se ha podido demostrar niveles altos de P-selectina en enfermedad coronaria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Behcet<sup>(20,26)</sup>.

## Conclusión

En la preeclampsia se encuentra un fenómeno de reactividad endotelial del embarazo, probablemente secundario a una respuesta inflamatoria primaria. Al parecer en la preeclampsia los niveles de P-selectina tienen un potencial significado como marcador de reactividad endotelial.

## Referencias

1. Crocker IP, Wellings RP, Hayman RG, Fletcher J, Baker PN. The role of the endogenous anti-inflammatory compound graviding in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1305-1311.
2. Haeger M, Unander M, Norder-Hansson B, Tylman M, Bengtsson A. Complement, neutrophil, and macrophage activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 1992;79:19-26.
3. Crouch SP, Crocker IP, Fletcher J. The effect of pregnancy on polymorphonuclear leukocyte function. J Immunol 1995;155:5436-5443.
4. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993;341:1447-1451.
5. Greer IA, Dawes J, Johnson TA. Neutrophil activation is confined to the maternal circulation in pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynaecol 1991;78:28-32.
6. Briones GJC, Díaz de León PM, Gómez-Bravo TE, Ávila EF, Briones VCG, Urrutia TF. Protocolo de manejo en la preeclampsia eclampsia. Estudio comparativo. Cir Ciruj 1999;67:4-10.
7. Gearing AJ, Hemingway I, Pigott R. Soluble forms of adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1: pathological significance. Ann N J Acad Sci 1992;667:324-331.
8. Djurovic S, Schjetlein R, Wisloff F. Increased levels of intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecules in preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:466-470.
9. Rosenkranz AR, Mendoza DL, Cotran RS, Mayadas TN. P-selectin deficiency exacerbates experimental glomerulonephritis: a protective role for endothelial P-selectin in inflammation. J Clin Invest 1999;103: 649-659.
10. Dunlop LC, et al. Characterization of GMP-140 (P-selectin) as a circulating plasma protein. J Exp Med 1992;175:1147-1150.
11. Katayama M, et al. Soluble P-selectin is present in normal circulation and its plasma level is elevated in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome. Br J Haematol 1993;84:702-710.
12. Furie B, Furie BC. The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes: role of P-selectin and the P-selectin ligand PSLG-1. Thromb Haemost 1995;74:224-227.

13. Jilma B, et al. Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1996;76:328-332.
14. Bertozzi CR, Singer MS, Rosen SD. An ELISA for selectins based on binding to a physiological ligand. *J Immunol Meth* 1997;203:157-165.
15. Higgins JR, Papayiann A, Brady HR. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 in pre-eclampsia, gestational hypertension, and normal pregnancy: evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in pre-eclampsia. *J Obstet Gynecol* 1998;179:464-469.
16. Newman W, Beall LD, Cargan CW. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immunol* 1993;150:644-654.
17. Blann AD, Lip GHY. Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? *Atherosclerosis* 1997;128:135-138.
18. Scyeiffenbaum B, Spertti O, Teodder TF. Soluble L-selectin is present in human plasma at high levels and retains functional activity. *J Cell Biol* 1992;119:229-238.
19. Kamada H, Morita I, Handa M. Re-expression of functional P-selectin molecules on the endothelial cell surface by repeated stimulation with thrombin. *Br J Haematol* 1997;97:348-355.
20. Ginsberg MH, González FD. Regulation of cell adhesion events through adhesion receptors. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. 13<sup>th</sup> ed. USA: Williams and Wilkins;1997.pp.479-490.
21. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:443-449.
22. Konijnenberg A, Stokkers EW, van der Post JA, Sturk A. Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: enhanced expression of cell adhesion molecules. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:461-469.
23. Halim A, Kanayama N, el Maradny E. Plasma P-selectin (GMP-140) and glycocalicin are elevated in pre-eclampsia and eclampsia: their significances. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:272-277.
24. Clark P, Boswell F, Greer IA. The neutrophil and preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:57-64.
25. Haznedaroglu IC, Karaaslan Y, Büyükkalk Y. Selectin adhesion molecules in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58:151-154.
26. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999;107:85-97.

