



ORIGINAL

Selectinas solubles en preeclámplicas y embarazadas normotensas sanas

E. Reyna Villasmil*, J. Mejia, N. Reyna, D. Torres-Cepeda,
J. Santos y J. Perozo

Servicio de Obstetricia y Ginecología-Maternidad Dr. Nerio Belloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 24 de agosto de 2010; aceptado el 22 de septiembre de 2010
Disponible en Internet el 4 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Selectinas;
Preeclampsia;
Embarazo

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones de selectinas solubles en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

Método: Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron 50 pacientes preeclámplicas como los casos (grupo A) y un grupo control seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares al grupo de estudio que consistió en 50 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Las muestras de sangre se recogieron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo A para determinar las concentraciones de selectina P, E y L.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, edad gestacional e índice de masa corporal al momento de la toma de la muestra ($p = NS$). Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de selectina P y selectina E comparado con las pacientes del grupo B ($p < 0,05$). Sin embargo, las concentraciones de selectina L fueron significativamente más bajas en las preeclámplicas comparadas con las embarazadas normotensas ($p < 0,05$). Se observó una correlación fuerte, positiva y significativa de las concentraciones de selectina P y la selectina E con los valores de presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0,05$) y una correlación fuerte, negativa y significativa de las concentraciones de selectina L con los valores de presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0,05$).
Conclusiones: Las preeclámplicas presentaron concentraciones significativamente más altas de selectina P y selectina E y concentraciones más bajas de selectina L comparado con embarazadas normotensas sanas.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna Villasmil).

KEYWORDS

Selectins;
Preeclampsia;
Pregnancy

Soluble selectins in preeclamptic and healthy normotensive pregnant women**Abstract**

Objective: To compare concentrations of soluble selectins in preeclamptic patients and healthy normotensive pregnant women.

Method: A total of 100 patients were selected. Fifty preeclamptic patients were selected as cases (group A) and 50 healthy normotensive pregnant women with the same age and body mass index as the study group were selected as controls (group B). Blood samples were extracted from all patients before labor and immediately after diagnosis in group A to determine concentrations of P-, E- and L-selectin.

Results: No significant differences were found in maternal age, gestational age or body mass index at sample extraction ($P = ns$). Significantly higher concentrations of P- and E-selectin were found in group A than in group B ($P < 0.05$). However, L-selectin concentrations were significantly lower in preeclamptic patients than in normotensive pregnant controls ($P < 0.05$). A strong, positive and significant correlation was found between P- and E-selectin and values of systolic and diastolic blood pressure ($P < 0.05$) and a strong, negative and significant correlation was observed between L-selectin concentrations and values of systolic and diastolic blood pressure ($P < 0.05$).

Conclusions: Preeclamptic patients had significantly higher concentrations of P- and E-selectin and lower concentrations of L-selectin than healthy normotensive pregnant women.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia es un trastorno multisistémico del embarazo humano. Es una enfermedad de origen placentario y el único tratamiento es la obtención del feto y la placenta. La mayoría de los casos se producen al principio del embarazo debido a la pobre adaptación fisiológica de las arterias espirales, las cuales no se convierten en vasos de alta capacitancia y baja resistencia¹. Sin embargo, el síndrome materno, caracterizado por hipertensión, proteinuria y alteraciones de la función hepática, renal y de la coagulación, no aparecen hasta después de las 20 semanas de embarazo. También se ha propuesto que existe una respuesta inflamatoria sistémica materna que esta asociada a la disfunción endotelial generalizada, secundaria a la presencia de diferentes mediadores séricos anormales². Las concentraciones anormales de sustancias derivadas de la placenta pueden evidenciar la disfunción trofoblástica o hipoxia.

Existe una amplia disfunción endotelial observada en la preeclampsia que acompaña la respuesta inflamatoria sistémica³. Diferentes investigadores han sugerido que las concentraciones de varias moléculas solubles de adhesión pueden ser marcadores útiles de inflamación y sus concentraciones se han encontrado marcadamente elevadas en condiciones como sepsis, enfermedad coronaria aguda, pancreatitis aguda y artritis reumatoide⁴.

Las selectinas son receptores de adhesión, que se caracterizan por poseer una estructura muy conservada, la cual incluye un dominio tipo leptina, un dominio tipo factor de crecimiento epidérmico, 2 o más dominios tipo proteína reguladora del complemento, una región transmembrana y una región intracitoplásmica corta en el extremo carboxilo terminal. Se han identificado 3 miembros de esta familia, los cuales corresponden a los antígenos de diferenciación leucocitaria CD62L (selectina L), CD62P (selectina P) y CD62E (selectina E). Se expresan en las células endoteliales vasculares durante los procesos inflamatorios^{4,5}.

La selectina E no se expresa *de novo* en células endoteliales, como consecuencia de la inducción de la expresión del gen correspondiente durante la activación celular; esta inducción es generalmente consecuencia del efecto de lipopolisacáridos bacterianos o de citocinas. La forma soluble de selectina E es un marcador de disfunción endotelial⁶ y se ha reportado que está aumentada en suero de las preeclámpsicas⁷⁻⁹. La selectina L se expresa en la membrana de granulocitos, monocitos y la mayoría de los linfocitos de sangre venosa periférica; al activarse estas células, la mayor parte de la selectina L es eliminada de la membrana mediante un mecanismo enzimático, el cual genera una forma soluble de la molécula, que es liberada al medio extracelular. Es responsable de la fijación directa inicial de los leucocitos al endotelio inflamado¹⁰. La selectina P es una molécula que media la interacción de los monocitos, plaquetas y células endoteliales¹¹. Es almacenada en gránulos intracitoplásmicos de plaquetas y células endoteliales; al activarse estas células la selectina P es translocada a la membrana plasmática, permitiendo la interacción con sus ligandos. Aunque la selectina P es casi específicamente expresada por las superficies de las células activadas, se encuentra una forma soluble en la circulación¹². Esta forma soluble puede explicarse por la liberación de la selectina P del endotelio o las plaquetas. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de selectina P están incrementadas en la preeclampsia y el embarazo normal, pero son mucho más altas en la preeclampsia que en el embarazo normal⁵.

El objetivo fue comparar las concentraciones de selectinas solubles en preeclámpsicas y embarazadas normotensas sanas.

Método

Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron 50 preeclámpsicas como los casos (grupo A) y un grupo

Tabla 1 Características generales.

	Grupo A Preeclámplicas (n = 50)	Grupo B Controles (n = 50)	p
Edad materna, años	22,3 ± 2,6	21,3 ± 3,8	NS
Edad gestacional, semanas	36,9 ± 1,9	37,3 ± 2,0	NS
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,6 ± 1,7	27,5 ± 1,7	NS
Presión arterial sistólica, mm de Hg	148,6 ± 11,8	103,9 ± 6,8	< 0,05
Presión arterial diastólica, mm de Hg	103,2 ± 8,1	73,5 ± 7,7	< 0,05

control seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares al grupo de estudio que consistió en 50 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Todas las pacientes eran primigestas. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las participantes.

La preeclampsia se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente (antes de las 20 semanas), enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus, hábito tabáquico, embarazo múltiple y tratamiento con medicamentos que puedan alterar las concentraciones de las selectinas solubles.

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico, fueron almacenadas en tubos con citrato de sodio. Las muestras fueron centrifugadas a 1.000 g x 15 min. El plasma fue separado y almacenado a -70 °C hasta el momento del análisis. Las concentraciones de selectinas solubles se midieron usando una prueba de ELISA. El límite menor para la detección de selectina P fue de 1,30 ng/ml, para la selectina L fue de 0,25 ng/ml y para la selectina E fue de 0,33 ng/ml. Todas las determinaciones fueron hechas por duplicado. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores de 5 y 10%, respectivamente.

Los datos se presentan como valores promedios ± desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizó con la prueba t de Student para muestras no relacionadas para comparar las características demográficas, el promedio de presión arterial y las concentraciones de las selectinas solubles entre los grupos. Los coeficientes de correlación entre las selectinas solubles y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de

Pearson. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Las características generales de los 2 grupos de pacientes se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, edad gestacional e índice de masa corporal al momento de la toma de la muestra ($p = NS$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0,05$).

En la [tabla 2](#) se muestran los valores promedio de las diferentes selectinas solubles. Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de selectina P ($104,8 \pm 9,4$ ng/ml) y selectina E ($59,3 \pm 9,9$ ng/ml) comparado con las pacientes del grupo B ($90,9 \pm 7,4$ ng/ml y $42,2 \pm 7,8$ ng/ml, respectivamente; $p < 0,05$). Sin embargo, las concentraciones de selectina L fueron significativamente más bajas en las preeclámplicas ($550,0 \pm 74,2$ ng/ml) comparado con las embarazadas normotensas ($734,8 \pm 62,1$; $p < 0,05$).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de las diferentes selectinas solubles y los valores de presión arterial ([tabla 3](#)) se observó una correlación fuerte, positiva y significativa de las concentraciones de selectina P y selectina E con los valores de presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0,05$). Por el contrario, se encontró una correlación fuerte, negativa y significativa de las concentraciones de selectina L con los valores de presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0,05$).

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que la preeclampsia está asociada con un aumento significativo en las concentraciones de selectina P y E acompañado una marcada disminución de las concentraciones de selectina L. Los resultados sugieren que la preeclampsia está asociada con

Tabla 2 Concentraciones de selectinas.

	Grupo A Preeclámplicas (n = 50)	Grupo B Controles (n = 50)	p
Selectina P, ng/ml	104,8 ± 9,4	90,9 ± 7,4	< 0,05
Selectina E, ng/ml	59,3 ± 9,9	42,2 ± 7,8	< 0,05
Selectina L, ng/ml	550,0 ± 74,2	734,8 ± 62,1	< 0,05

Tabla 3 Correlaciones entre las concentraciones.

	Correlación (r)		
	P-selectina	E-selectina	L-selectina
Presión arterial sistólica	0,788*	0,821*	-0,899*
Presión arterial diastólica	0,693*	0,758*	-0,877*

De las selectinas y presión arterial.

* $p < 0,05$.

cambios significativos en las concentraciones de selectinas solubles.

La adhesión del leucocito a la célula endotelial es fundamental en el proceso de transmigración de estas células al tejido perivascular. La adhesión endotelial del leucocito es regida por la interacción entre las moléculas de adhesión y sus ligandos en esas células¹³. Las moléculas de adhesión, y en especial las selectinas, tienen un importante papel en la interacción leucocito-célula endotelial. Los ligandos de las selectinas P y E están localizados en la superficie de los neutrófilos, monocitos, basófilos, eosinófilos, células *natural killer*, células dendríticas y linfocitos T, mientras que los ligandos de la selectina L se distribuyen en las células endoteliales activadas, neutrófilos y en los componentes endoteliales del sistema linfóideo. Durante el proceso inflamatorio, las selectinas median la fijación de los leucocitos a las células endoteliales. La interacción leucocito-plaquetas-endotelio tiene un papel crucial en la homeostasia y los mecanismos de defensa del huésped^{13,14}.

El incremento en las concentraciones de selectina P soluble en la preeclampsia ha sido reportado en investigaciones previas⁵ y se ha encontrado que existe un aumento en la expresión de selectina P en las plaquetas de las preeclámpsicas¹⁵. Los resultados de la presente investigación confirman esos datos. Se ha reportado que las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen de dos a seis veces más riesgo de morir por enfermedades cardíacas coronarias que las mujeres que solo desarrollaron hipertensión durante el embarazo¹⁶. En los casos de preeclampsia esto puede ser atribuido a la liberación de trombina por las plaquetas activadas, lo cual estimula a las células endoteliales para expresar selectina P. Por lo tanto, el incremento en la activación de las plaquetas y/o el daño de las células endoteliales puede causar un incremento de la selectina P en el plasma¹⁷.

Existe evidencia que sugiere que los leucocitos son mediadores potenciales de la lesión tisular en la preeclampsia. El incremento en las concentraciones de selectina E es un indicador de activación endotelial. Esta es considerada una sustancia específica de daño endotelial, a diferencia de la molécula 1 de adhesión de las células vasculares, debido a que se puede unir a los granulocitos neutrofilicos¹⁸. El mecanismo por el cual las moléculas de adhesión celular son liberadas a la circulación aún permanece sin resolverse. Los resultados sobre las concentraciones de selectina E son contradictorios, algunos estudios reportan aumento de las concentraciones circulantes en la preeclampsia⁸ y otros no reportan modificaciones¹⁹. En la presente investigación, se encontraron concentraciones significativamente altas de selectina E en las preeclámpsicas y una fuerte correlación entre las concentraciones séricas y la presión arterial sistó-

lica y diastólica. Este hallazgo permite confirmar la hipótesis de que la activación endotelial es fundamental en la patogenia de la preeclampsia y más específicamente sugiere un papel de los leucocitos activados en el origen de esta disfunción^{20,21}.

La selectina L se expresa en los leucocitos y puede ser transportada hacia la superficie celular de estos después de la exposición *in vitro* a agentes activadores como productos bacterianos, interleucina⁸ y factor activador de las plaquetas. La concentración plasmática de selectina L puede aumentar después de la activación aguda de los leucocitos²². Tal aumento se ha reportado en procesos agudos como sepsis y síndrome de respuesta inflamatorio sistémico^{22,23}. Sin embargo, los pacientes con enfermedades crónicas (como la aterosclerosis) tienen bajas concentraciones de selectina L. El hallazgo de esta investigación de bajas concentraciones en preeclámpsicas es similar al de investigaciones previas¹⁴ y sugiere que los leucocitos sufren cambios similares a los observados en algunas enfermedades crónicas, lo cual podría ser explicado por la activación de los leucocitos observada en la preeclampsia.

La preeclampsia se ha considerado como un trastorno productor de isquemia y se han descrito elementos similares con la aterosclerosis²⁴. Los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria presentan disminución de la selectina L soluble y disminución en la expresión de leucocitos CD62L²⁵. Hallazgos similares han sido reportados en la preeclampsia²⁶. Es posible que estos cambios sean producto de la inflamación intravascular crónica. Sin embargo, el mecanismo responsable de la alteración de la expresión de los leucocitos CD62L y las concentraciones de selectina L en las preeclámpsicas es desconocido¹⁴.

En la presente investigación, las 3 selectinas se correlacionaron fuertemente (en forma positiva o negativa) con la presión arterial tanto sistólica como diastólica. Esto puede reflejar que el daño endotelial secundario a la hipertensión se debe a la disfunción, activación y daño endotelial que está bien documentado en la hipertensión esencial^{20,27,28}. Las anomalías endoteliales pueden ser la causa de la hipertensión posterior a la alteración de la función endotelial que produce una serie de modificaciones que contribuyen al aumento de las cifras de presión arterial²⁹.

Se concluye que las preeclámpsicas presentaron concentraciones significativamente más altas de selectina P y selectina E y concentraciones más bajas de selectina L comparado con embarazadas normotensas sanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97–110.
2. Wang Y, Gu Y, Granger D, Roberts J, Alexander J. Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:214–20.
3. Redman C, Sargent I. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response—a review. *Placenta.* 2003;24 Suppl A:S21–7.
4. Tedder T, Steeber D, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J.* 1995;9:866–73.
5. Lok C, Nieuwland R, Sturk A, Hau C, Boer K, Vanbavel E, et al. Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia. *Platelets.* 2007;18:68–72.
6. Suefuji H, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Miyao Y, Kaikita K, et al. Increased plasma level of soluble E-selectin in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2000;140:243–8.
7. Bretelle F, Sabatier F, Blann A, D'Ercole C, Boutière B, Mutin M, et al. Maternal endothelial soluble cell adhesion molecules with isolated small for gestational age fetuses: comparison with pre-eclampsia. *BJOG.* 2001;108:1277–82.
8. Coata G, Pennacchi L, Bini V, Liotta L, Di Renzo GC. Soluble adhesion molecules: marker of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12:28–34.
9. Heyl W, Handt S, Reister F, Gehlen J, Schröder W, Mittermayer C, et al. Elevated soluble adhesion molecules in women with pre-eclampsia. Do cytokines like tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta cause endothelial activation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;86:35–41.
10. Furui J. Soluble forms of P- E- and L-selectin in children with Kawasaki disease. *Kurume Med J.* 2001;48:135–43.
11. Boukerche H, Ruchaud-Sparagano M, Rouen C, Brochier J, Kaplan C, McGregor J. A monoclonal antibody directed against a granule membrane glycoprotein (GMP-140/PADGEM, P-selectin, CD62P) inhibits ristocetin-induced platelet aggregation. *Br J Haematol.* 1996;92:442–51.
12. Kirschenbaum L, Adler D, Astiz M, Barua R, Saha D, Rackow E. Mechanisms of platelet-neutrophil interactions and effects on cell filtration in septic shock. *Shock.* 2002;17:508–12.
13. Langer H, Chavakis T. Leukocyte-endothelial interactions in inflammation. *J Cell Mol Med.* 2009;13:1211–20.
14. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim Y, Park K, et al. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12:19–27.
15. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Kiyokawa Y, Power G, Araki T. Plasma adenosine levels and P-selectin expression on platelets in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001;97:366–70.
16. Wikström A, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg S. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG.* 2005;112:1486–91.
17. Aksoy H, Kumtepe Y, Akçay F, Yildirim A. Correlation of P-selectin and lipoprotein(a), and other lipid parameters in preeclampsia. *Clin Exp Med.* 2002;2:39–43.
18. Zeisler H, Livingston J, Schatten C, Tempfer C, Knöfler M, Husslein P. Serum levels of adhesion molecules in women with pregnancy-induced hypertension. *Wien Klin Wochenschr.* 2001;113:588–92.
19. Phocas I, Rizos D, Papoulias J, Xyni K, Sarandakou A, Salamalekis E. A comparative study of serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in preeclampsia. *J Perinatol.* 2000;20:114–9.
20. Sanada H, Midorikawa S, Yatabe J, Yatabe M, Katoh T, Baba T, et al. Elevation of serum soluble E- and P-selectin in patients with hypertension is reversed by benidipine, a long-acting calcium channel blocker. *Hypertens Res.* 2005;28:871–8.
21. Aydin S, Benian A, Madazli R, Uludag S, Uzun H, Kaya S. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113:21–5.
22. Tu L, Poe J, Kadono T, Venturi G, Bullard D, Tedder T, et al. A functional role for circulating mouse L-selectin in regulating leukocyte/endothelial cell interactions in vivo. *J Immunol.* 2002;169:2034–43.
23. Seekamp A, van Griensven M, Hildebrandt F, Brauer N, Jochum M, Martin M. The effect of trauma on neutrophil L-selectin expression and sL-selectin serum levels. *Shock.* 2001;15:254–60.
24. Myatt L, Webster R. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009;7:375–84.
25. Güray U, Erbay A, Güray Y, Yilmaz M, Boyaci A, Sasmaz H, et al. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2004;96:235–40.
26. Gervasi M, Chaiworapongsa T, Pacora P, Naccasha N, Yoon BH, Maymon E, et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:792–7.
27. Preston R, Ledford M, Materson B, Baltodano N, Memon A, Alonso A. Effects of severe, uncontrolled hypertension on endothelial activation: soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor. *J Hypertens.* 2002;20:871–7.
28. Spencer C, Felmeden D, Blann A, Lip G. Effects of “newer” and “older” antihypertensive drugs on hemorrheological, platelet, and endothelial factors. A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Am J Hypertens.* 2007;20:699–704.
29. Nadar S, Al Yemeni E, Blann A, Lip G. Thrombomodulin, von Willebrand factor and E-selectin as plasma markers of endothelial damage/dysfunction and activation in pregnancy induced hypertension. *Thromb Res.* 2004;113:123–8.