



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**EFFECTO DEL ESTRÉS POR RESTRICCIÓN SOBRE EL
FACTOR ANGIOGÉNICO-ANTIANGIOGÉNICO
(PLGF/s-FLT1) RELACIONADOS A PREECLAMPSIA
DEL MODELO MURINO**

T E S I S:

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADO MÉDICO CIRUJANO

P R E S E N T A

DANIEL MARTÍN RIVERA HERNÁNDEZ

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DR. EN INV. MED. RIGOBERTO OROS PANTOJA

COMITÉ TUTORIAL

DRA. EN C. M. ED. GLORIA OTERO OJEDA

DR. EN C. BERNARDO PLIEGO RIVERO

Toluca, Estado de México, Mayo 2017

AGRADECIMIENTOS

*Al Dr. Rigoberto Oros Pantoja,
por su valiosa tutoría en la investigación realizada y su apoyo
incondicional
a los estudios de Licenciatura Médico Cirujano*

*A la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México,
por la distinción de conferirme la Licenciatura Médico Cirujano*

*Al Consejo Mexiquense de la Ciencia y Tecnología del Estado de México, por
permitirme aplicar
los conocimientos en mi desempeño académico*

A todos mis familiares y amigos

DEDICATORIAS

A dios por estar siempre en mi camino

A mis padres María de Lourdes Hernández Flores

*Y Martín Leonardo Rivera Bautista, con eterno agradecimiento por mucho y por
todo*

A mi hermano Juan Rivera Hernández por Siempre

Su apoyo incondicional, mi ejemplo e inspiración

A mis hermanas Kari y Lulú, su esposo Javier

y mi primer sobrino Christopher Javier, con gran afecto

A mis abuelitas Margarita Flores Hernández y

Ubi Catalina Bautista Rodríguez, por la felicidad

de tenerlas conmigo

A todos mis familiares y amigos

INDICE

Resumen.....	6
Abstract.....	7
Revisión de la literatura.....	9
1. EMBARAZO.....	9
1.1 Definición.....	9
1.2 Endometrio e implantación.....	9
1.3 Cambios fisiológicos en el embarazo.....	10
1.4 Placenta.....	11
2. PREECLAMPSIA.....	14
2.1 Marco Histórico.....	14
2.2 Definición y prevalencia.....	14
2.3 Fisiología gestacional en la preeclampsia.....	15
2.4 Teorías fisiopatológicas de la preeclampsia.....	15
2.4.1 Placentación anormal.....	15
2.4.2 Desequilibrio de factores angiogénicos-antiangiogénicos.....	17
2.4.3 Estrés oxidativo.....	19
2.5.4 Respuestas inmunitarias inadecuadas.....	20
2.4.4.1 Respuesta inmunitaria contra el sincitiotrofoblasto.....	20
2.4.4.2 Respuesta inmunitaria contra células germinales.....	20
2.4.4.3 Respuesta inmunitaria de células T-helper-1 y células	21
natural killer.....	
2.4.5 Deficiencia de la catecol-O-metiltransferasa/2-metoxiestradiol.	22
2.4.6 Genética.....	23
2.4.7 Estrés psicológico.....	24
3. CRITERIOS DIANÓSTICOS.....	25
3.1 Presión arterial.....	25
3.1.1 Hipertensión arterial.....	26
3.1.2 Clasificación de la hipertensión arterial en el embarazo.....	27
3.1.2.1 Hipertensión crónica o pre-existente.....	27

3.1.2.2 Hipertensión arterial gestacional.....	27
3.1.2.3 Preeclampsia.....	28
3.1.2.4 Eclampsia.....	28
3.1.2.5 Hipertensión transitoria.....	28
3.2 Proteinuria y patología renal en la Preeclampsia.....	29
3.2.1 Microalbuminuria.....	30
3.2.2 Clasificación fisiopatológica de la microalbuminuria.....	31
4. ESTRÉS.....	33
4.1 Definición y marco histórico.....	33
4.2 Clasificación de agentes estresantes.....	35
4.3 Síndrome de adaptación general.....	36
4.4 Respuestas adaptativas alostáticas.....	37
4.5 Estrés psicológico.....	37
4.5.1 Hormonas del estrés (glucocorticoides).....	38
4.5.2 Efectos no genómicos de los glucocorticoides.....	39
4.6 Estrés psicológico y preeclampsia.....	40
4.7 Estrés psicológico e hipertensión arterial esencial.....	41
5. RELACIÓN DEL ENDOTELIO CON LA PREECLAMPSIA.....	42
5.1 Morfo-fisiología de la pared vascular.....	42
5.2 Mediadores vasoactivos y endotelio.....	43
5.3 Endotelio en preeclampsia.....	44
Planteamiento del problema.....	45
Pregunta de investigación.....	47
Justificación.....	48
Hipótesis.....	49
Objetivo general.....	49
Objetivos Específicos.....	49
Metodología.....	50
Resultados.....	52
Grafica cinética de peso.....	52
Grafica de glucosa.....	53

Grafica de corticosterona.....	54
Grafica de sFLT-1/PLGF.....	55
Resultados adicionales.....	56
Discusiones.....	58
Conclusiones.....	63
Bibliografía.....	65
Antecedentes.....	78
1. Finalista de la Feria Mexicana de Ciencias e Ingeniería 2012.....	78
2. Ponente en la Categoría II del 1er Certamen Latinoamericano de Investigación Bioquímica (TCLIB).....	79
3. Ponente en el Centro de Investigación en Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina de la UAEMéx.....	80
4. 1er. Lugar en la modalidad “Medicina y Salud” de la Feria Mexicana de Ciencias e Ingeniería 2013 del nivel superior.....	81
5. Coautor del artículo que lleva como nombre: SFLT1/PIGF angiogenic relationship in the experimental model of preeclampsia induced by sympathetic activation in the mouse (679.5), publicado en la revista FASEB JOURNAL, presentado en San Diego California.....	82
6. Representante de México en la Feria Internacional de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación 2014, Medellín-Colombia.....	83
7. Finalista en la modalidad “Medicina y Salud” de la Feria Mexicana de Ciencias e Ingeniería 2014.....	84
8. Participante en la Exhibición de Carteles Científicos durante la 4ta Expo Científica CTR-scientific 2015.....	85
9. Diploma Tercer Lugar en la categoría de Investigación Básica en el XVIII Foro Interinstitucional de Investigación en Salud, organizado por Inteligencia Epidemiológica del CEVECE y la Universidad Anahúac.....	86
10. Organizador del 1er Foro Universitario de Investigación en Salud.....	87

RESUMEN

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva propia del embarazo, que además de ser un problema de salud en México y a nivel mundial, se considera una de las principales causas del morbi-mortalidad materna y fetal. De acuerdo al manual de la vigilancia de la Mortalidad Materna a la Vigilancia de la Morbilidad Materna Severa, emitido en 2014 por la secretaria de salud, se considera la segunda causa de muerte materna en México, lo cual mantiene vigente el compromiso en la cumbre del milenio 2000, para la reducción de estos decesos. La preeclampsia se manifiesta a partir de la semana 20 de gestación y se caracteriza por presentar hipertensión ($>140/90$ mmHg) y proteinuria (300mg/24 horas). Es de etiología multifactorial y se relaciona con diversos factores como estrés metabólico, respuestas inmunitarias e inflamatorias anormales, factores genéticos, hiperactividad simpática, defectos nutricionales, factores celulares y tisulares que imposibilitan la invasión trofoblástica, así como disfunción endotelial. En esta última, puede ocurrir inadecuada implantación placentaria y/o disminución en la perfusión sanguínea feto-placentaria. Debido a esto, las respuestas compensatorias sistémicas por parte de la madre, podrían vincularse estrechamente con el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones. Durante la preeclampsia, se considera que existe un desequilibrio en la relación de factores antiangiogénicos/angiogénicos sFLT1/PLFG (factor similar a tirosina cinasa 1/factor de crecimiento placentario). Estos biomarcadores, aunque no son patognomónicos, podrían ser un indicador de respuestas vasomotoras, riesgo cardiovascular y la respuesta terapéutica. Por otro lado, el estrés fisiológico se ha relacionado con factores relacionados a preeclampsia como son disfunción endotelial, respuestas inmunitarias inadecuadas, estrés oxidativo e hipertensión. El estrés es una respuesta fisiológica del organismo, el cual de manera crónica puede representar una amenaza para la homeostasis. La sobreproducción de cortisol en humanos o corticosterona en el ratón por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, se relaciona con incremento en el riesgo cardiovascular y disfunción endotelial. Por tal motivo, este podría vincularse con el desequilibrio angiogénico y la inadecuada perfusión placentaria que ocurre durante la preeclampsia. En esta

relación, al momento no existen estudios que evalúen el comportamiento de los factores angiogénicos-antiangiogénicos circulantes sFLT1/PLFG, bajo condiciones de estrés fisiológico durante el embarazo, el cual podría resultar un factor etiológico de preeclampsia.

ABSTRACT

Preeclampsia is a hypertensive disease typical of pregnancy, which in addition to being a health problem in Mexico and worldwide, is considered a major cause of maternal and fetal morbidity. According to the Maternal Mortality Surveillance Manual for Maternal Severe Morbidity Surveillance, issued in 2014 by the health secretary, it is considered the second cause of maternal death in Mexico, which maintains the commitment at the Millennium 2000, for the reduction of these deaths. Preeclampsia develops at week 20 of gestation and is characterized by hypertension (>140/90 mmHg) and proteinuria (300mg/24hours). It is of multifactorial etiology and is related to various factors such as metabolic stress, abnormal immune and inflammatory responses, genetic factors, sympathetic hyperactivity, nutritional defects, cellular and tissue factors that preclude trophoblastic invasion, as well as endothelial dysfunction. In the latter, inadequate placental implantation and or decreased fetal-placental blood perfusion may occur. Because of this, the systemic compensatory responses by the mother could be closely linked to the development of the disease and its complications. During preeclampsia, there is an imbalance in the ratio of antiangiogenic/angiogenic factors sFLT1/PLFG (tyrosine kinase 1/placental growth factor-like factor). These biomarkers, although not pathognomonic, could be an indicator of vasomotor responses, cardiovascular risk and therapeutic response. On the other hand, physiological stress has been related to factors related to preeclampsia such as endothelial dysfunction, inadequate immune responses, oxidation stress and hypertension. Stress is a physiological response of the organism, which can chronically pose a threat to homeostasis. Overproduction of cortisol in humans or corticosterone in the mouse by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is

associated with an increase in cardiovascular risk and endothelial dysfunction. For this reason, it could be linked to the angiogenic imbalance and inadequate placental perfusion that occurs during preeclampsia. In this relationship, there are currently no studies evaluating the behavior of circulating angiogenic-antiangiogenic factors sFLT1/PLFG, under conditions of physiological stress during pregnancy, which could be an etiological factor of preeclampsia.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. EMBARZO

1.1 Definición

La gestación se define como el período que transcurre entre la implantación del cigoto hasta la finalización del parto, en el ocurren cambios fisiológicos, metabólicos y morfológicos tanto en la madre como en el feto. La gestación hace referencia a los procesos fisiológicos de crecimiento y desarrollo del feto, mientras que el término de embarazo se refiere a cambios metabólicos y fisiológicos que se presentan en la mujer gestante.¹

Para dar inicio al proceso de gestación se requiere de la recombinación de material genético de las células sexuales óvulo y espermatozoide, proceso que tiene como nombre fecundación. Tras la fecundación inicia la recombinación genética de ambas células germinales previamente estacionadas en fase G0, que inician un proceso de división, diferenciación y multiplicación celular, formando de esta manera al blastocisto que se divide en citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, este último es el encargado de iniciar la implantación a nivel endometrial.²

1.2 Endometrio e implantación

El endometrio es la capa mucosa que recubre el cuerpo uterino, responde de manera muy sensible a las hormonas secretadas por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal efectuando cambios morfo-fisiológicos locales y sistémicos, dentro de las cuales posee la propiedad de descamarse periódicamente cada 28 días, para posteriormente ser generada nuevamente, es también el primer sitio de implantación del blastocisto, formado tras la fecundación e inicio de la gestación.³

La implantación es también conocida como anidación, es un proceso biológico en el que el embrión en el estado de blastocisto, se adhiere a la pared del útero con ayuda de moléculas de adhesión y de receptores de membrana para poder desencadenar una actividad enzimática que en su mayoría es de carácter lítico, penetrando al epitelio endometrial e incorporarse al estroma endometrial y finalmente contactarse con el sistema circulatorio de la madre, dando origen a un órgano que hasta la fecha se desconoce mucho de sus funciones: *la placenta*,

este proceso inicia entre el sexto y séptimo día después de la ovulación en el período normal del ciclo menstrual.⁴

Para que el proceso de implantación transcurra con normalidad, es necesario que exista una perfecta sincronización entre el desarrollo del embrión y la función del endometrio.⁵⁻⁶ Múltiples estudios nos indican que las integrinas endometriales podrían contribuir a abrir la ventana de implantación o receptividad endometrial y favorecer la fijación del blastocisto, constituyendo un auténtico marcador bioquímico de la receptividad del endometrio. Esto es apoyado ya que una vez que se forma el cuerpo lúteo, empieza la producción hormonal predominantemente de progesterona, que por un lado es una hormona encargada de preparar al endometrio para recibir al blastocisto y cubrir su necesidad nutricional necesaria para su viabilidad, que se conoce como *ventana de receptividad*, por el otro también regula la producción de las moléculas de adhesión, principalmente de integrinas, citocinas y pinópodos, resultando de esta forma que el blastocisto quede incorporado al endometrio.

Una vez que el blastocisto está incorporado en el endometrio, el trofoblasto produce sistemas enzimáticos como las proteasas, que originan primero la invasión al endometrio y después la limitación de la invasión. Estos sistemas enzimáticos están regulados por las hormonas, citocinas, moléculas de adhesión que son producidas por el cuerpo lúteo, particularmente por el factor de crecimiento tipo beta (TGF-B).⁷

Las células del blastocisto inician la penetración hacia el estroma endometrial y una vez ahí adquieren nuevas funciones fisiológicas necesarias para mantener la actividad placentaria, a estas nuevas células se les conoce como células trofoblásticas.

1.3 Cambios fisiológicos en el embarazo

Durante el embarazo el organismo debe adaptarse fisiológicamente para cumplir con las demandas requeridas con la viabilidad del mismo, dentro de ellas se encuentra el aumento entre el 10 al 15% del volumen sanguíneo materno, necesario para aportar las demandas nutricionales tanto para la madre como para el feto, por el otro lado existe un aumento del gasto cardíaco, aumento del

volumen circulatorio y una disminución de las resistencias vasculares periféricas.⁸⁻

⁹ La presión arterial se reduce ligeramente *con cambios mínimos en la presión sistólica y una evidente disminución de la presión arterial diastólica*, debido a la dilatación de los vasos sanguíneos maternos. Tal dilatación de los vasos sanguíneos genera una mejor expansión de flujo sanguíneo hacia la placenta y ayuda a protegerla contra la hipoperfusión placentaria natural al inicio de la implantación.

Los riñones aumentan de tamaño debido a un aumento en el volumen vascular e intersticial, sin que se observen cambios en su estructura microscópica. Se produce también una dilatación de los cálices, la pelvis renal y el uréter, más prominente del lado derecho, que se han atribuido a una influencia hormonal. Estos cambios estructurales tienen implicaciones clínicas, por ejemplo, dilatación del sistema colector que favorece la estasis de la orina y su infección, la dilatación de los uréteres disminuye a partir de la semana 16 después del parto.¹⁰

1.4 Placenta

La placenta es un órgano transitorio formado durante el proceso de gestación, proporciona una adecuada superficie de intercambio entre el torrente sanguíneo materno y la circulación sanguínea fetal, dentro de sus funciones se encuentran el transporte nutrimental, su actividad endocrina, inmunológica y nutricia, todas ellas responsables de la viabilidad del producto de la gestación.

La placenta tiene dos tipos de vellosidades coriónicas, una de ellas son las vellosidades de anclaje, que unen la placenta a la decidua uterina, son el sitio de remodelación de las arterias espirales maternas y las vellosidades flotantes, es aquí donde ocurre el intercambio de material fisiológico entre la madre y la circulación fetal.¹¹ Ambos tipos de vellosidades, se fusionan con células del citotrofoblasto para formar un sincitiotrofoblasto multinucleado, que en conjunto cubren a las vellosidades en una capa epitelial. Las vellosidades flotantes al formar el sincitiotrofoblasto correspondiente, son el sitio principal de la producción hormonal, del intercambio de nutrientes, gas y residuos al entrar en contacto con la sangre materna.¹²

Los procesos de diferenciación del citotrofoblasto conducen a la invasión y la remodelación de las arterias espirales maternas, estos procesos son controlados por hormonas y tensión de oxígeno que rodea a las células. En las primeras semanas del embarazo, ocurre la remodelación de las arterias espirales por lo que esas células están expuestas a un ambiente relativamente hipóxico, teniendo en cuenta que poco antes del remodelado se generan las primeras células placentarias. Una vez que el citotrofoblasto llega y remodela las arterias espirales, el flujo de sangre hacia el espacio intervilloso crea el enlace circulatorio entre la placenta y la circulación materna por 10-12 semanas de gestación.¹³ Con el establecimiento de este flujo sanguíneo, la tensión de oxígeno incrementa, subsanando las necesidades que requiere la placenta *citotrofoblasto* para favorecer la diferenciación celular y la no proliferación celular.¹⁴

Por el otro lado las columnas formadas por el citrofoblasto extravelloso se extienden desde las puntas de las vellosidades de anclaje en la capa decidua del revestimiento del útero materno y son responsables de la conexión física entre la placenta y la madre. Parte del citotrofoblasto se forma de carácter endovascular para sustituir el revestimiento endotelial de las arterias espirales uterinas, la remodelación de estas células en los vasos de baja resistencia, proporciona al citotrofoblasto un mayor acceso a la sangre materna.¹⁵ Este proceso de remodelación es un paso clave en la placentación temprana y es vital para el suministro de sangre materna al espacio intervilloso, considerado como la ubicación de los procesos de transporte materno-fetales.

Además de su papel en el intercambio de nutrientes, la placenta es también un órgano endocrino. Segrega muchos péptidos y hormonas esteroideas relacionadas con el embarazo, dentro de las principales y las más estudiadas se incluyen: la hormona gonadotropina coriónica humana, el estrógeno, la progesterona y la relaxina.¹⁶ La placenta al estar integrada en el torrente sanguíneo materno, las hormonas secretadas por la placenta también son detectadas en la sangre materna. Estas hormonas pueden proporcionar información valiosa sobre la función placentaria. Dentro de las que se conoce la prueba inmunológica del embarazo, al medir los niveles de la hormona

gonadotropina coriónica humana en la sangre materna, los resultados son utilizados para rastrear el desarrollo de la placenta y demostrar la implantación del cigoto.¹⁷

La placenta produce una serie de hormonas, tanto proteicas como esteroideas. Esta producción se inicia precozmente al comienzo del embarazo. Con lo que corresponde a la producción hormonal, la placenta genera una comunicación entre el feto, la placenta y la madre. En efecto, la placenta recibe precursores o sustratos de la madre así como también del feto para la biosíntesis de las hormonas, es el sincitiotrofoblasto quién elabora las hormonas que pasan al feto y a la madre, a continuación se enlistan algunas de ellas:

- I. Lactógeno placentario humano: Dentro de sus funciones principales se encuentra, disminuir la gluconeogénesis lo que facilita el paso de glucosa y de aminoácidos al feto, proliferación del epitelio mamario y lipólisis. Es conocido como factor diabetógeno, pues genera aumento a la resistencia de insulina.
- II. Hormona gonadotropina coriónica humana: Tiene la propiedad luteotrófica que induce el mantenimiento de la función del cuerpo lúteo, hasta que la placenta es capaz de producir sus propios esteroides.
- III. Hormona liberadora de corticotropina (CRH) y hormona adrenocorticotropa (ACTH): La CRH tiene la función de estimular a la ACTH para generar cortisol y este a su vez inhibir la producción de CRH en el hipotálamo, pero, a nivel placentario, ocurre lo contrario pues estimula la producción de la hormona liberadora de corticotropina. Este eje tiene importancia en la maduración del eje hipófiso-suprarrenal del feto y es un potente vasodilatador.¹⁸
- IV. Progesterona: Tiene efecto relajante sobre la musculatura uterina, mantiene la gestación, se une a los estrógenos con la finalidad de inducir el crecimiento mamario e inhibir la secreción láctea.¹⁹
- V. Estrógenos: Desencadenan la secreción láctea, inducen el crecimiento del útero e incrementan el flujo sanguíneo del mismo, estimulan la contractilidad del útero particularmente al término del embarazo.²⁰

VI. Glucocorticoides: En el embarazo normalmente se encuentran en concentraciones elevadas, pero, gracias a la acción de la enzima 11B-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11B-HSD) se evita el paso excesivo de los corticosteroides al feto, impidiendo generar algún daño.²¹

La adecuada oxigenación placentaria estimula el crecimiento y bienestar fetal, a nivel de las células citotrofoblásticas se regulan la producción de moléculas de adhesión e integrinas, generando una adecuada implantación placentaria.²²

2. PREECLAMPSIA

2.1 Marco histórico

Han pasado más de dos mil años desde los tiempos de Hipócrates, donde por primera vez, fue reconocida la eclampsia de forma clínica, esto gracias al análisis de un filósofo griego llamado Celso, quién observó y asoció las convulsiones con el embarazo y que dichas convulsiones, desaparecerían después del parto. Debido a que estos síntomas surgían sin señales de advertencia, Celso atribuye el concepto *eclampsia* que del griego significa “rayo”.

A mediados del siglo XIX, Rayer y Lever²³⁻²⁴ tras observaciones en pacientes embarazadas, describieron la asociación de la proteinuria con la eclampsia. Ya para el año de 1884, Schedoff y Porockjakoff analizaron y asociaron por primera vez la hipertensión arterial con la eclampsia.

Basado en estas observaciones tempranas, médicos y científicos en el siglo XX comenzaron a darse cuenta de que la proteinuria y la hipertensión arterial eran fuertes indicadores predictivos del inicio de la eclampsia, generando entonces el término de preeclampsia a esta serie de síntomas previos de eclampsia.²⁵

2.2 Definición y prevalencia

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva que se presenta durante la gestación a partir de la semana 20, con afecciones metabólicas-fisiológicas que repercuten directamente en el estado de salud del feto y de la madre. La presión arterial se ve incrementada (>140/90 mmHg), con una excreción a nivel renal de microalbuminuria de 300mg/24 horas²⁶, cuyas características sobresalientes son la implantación superficial y la inadecuada perfusión placentaria.²⁷

La preeclampsia afecta aproximadamente al 5-8% de todas las mujeres embarazadas a nivel mundial, su incidencia ha aumentado en los últimos años y puede ser mucho mayor en países en desarrollo. Se estima que aproximadamente el 15% de los partos prematuros son a causa de la preeclampsia.²⁸

2.3 Fisiología gestacional en la preeclampsia

En pacientes con preeclampsia, el volumen de plasma sanguíneo se reduce significativamente a pesar de la presencia de edema en miembros pélvicos principalmente, esto es debido a la imposibilidad parcial que tiene el cuerpo en recircular el líquido encontrado en el espacio intersticial, dando como resultado, la reducción de la perfusión sistémica, que potencialmente conduce al daño en órganos maternos como órganos fetales, alterando el bienestar fetal y viabilidad.

Se ha evidenciado dentro de la fisiopatología de la preeclampsia que existe aumento de la sensibilidad vascular al efecto de las sustancias vasoactivas, como por ejemplo la angiotensina, que es una hormona peptídica que causa vasoconstricción vascular, su constante actividad genera el aumento de la presión arterial. La angiotensina es parte del sistema renal renina-angiotensina, estimula la liberación de la hormona aldosterona, encargada de retener el sodio en la nefrona distal, lo cual eleva la presión arterial.²⁹

2.4 Teorías fisiopatológicas de la preeclampsia

2.4.1 Placentación anormal

Una invasión superficial en las arterias espirales maternas encontradas en la decidua basal endometrial por las células trofoblásticas placentarias, es a lo que se denomina placentación anormal o inadecuada implantación placentaria.³⁰

Actualmente se conoce que la remodelación de las arterias espirales y la angiogénesis aguda en la placenta durante el desarrollo de la placenta humana, puede ser la causante de la hipertensión arterial y con ello de la preeclampsia, las arterias espirales se generan a partir de la diferenciación celular del citotrofoblasto en dos tipos celulares: sincitotrofoblastos multinucleares y trofoblastos extravelosos.³¹⁻³² Esta diferenciación tiene un papel fundamental en el establecimiento de la circulación uteroplacentaria, que se produce alrededor de la semana 12-13 de gestación.³³ El trofoblasto extraveloso invade la vasculatura

uterina a lo que también se conoce como *invasión endovascular* haciendo contacto directo con la sangre materna. Se especula que tal remodelación vascular a través de la invasión de las células trofoblasticas incluyendo el reemplazo de la capa de músculo liso de arterias espirales, son efectuados por las células trofoblasticas, generando nuevos vasos sanguíneos resistentes al efecto de las sustancias vasoactivas, como por ejemplo la angiotensina, dichos tipos celulares son independientes del control de regulación de la presión sanguínea materna.³⁴

En consecuencia, la circulación placentaria normal se caracteriza por vasos sanguíneos dilatados con baja resistencia. En la preeclampsia, sin embargo, la invasión trofoblastica es poco profunda y las arterias espirales no están remodeladas apropiadamente, dando como resultado, una circulación placentaria que no lleva el suficiente aporte sanguíneo que satisfaga la demanda del embrión debido a que conservan su anteriores características de alta resistencia, no dilatadas, con repercusiones multiorganicas principalmente renales y endoteliales, las cuales se evidencian con la sobre filtración de proteínas a nivel renal.

Biopsias del lecho placentario de las mujeres con preeclampsia han demostrado no sólo limitada profundidad de invasión de la arteria espiral, sino también la falta de remodelación arterial para convertirse en arterias con capacidad de alta resistencia y buques de baja resistencia.³⁵ Esta insuficiencia puede ser en parte debido a un fallo de las células trofoblásticas epiteliales en adoptar un fenotipo endotelial cuando la remodelación de estas arterias está ocurriendo.³⁶

Por un lado en el embarazo normal, los trofoblastos invasivos expresan una serie específica de moléculas de adhesión e integrinas, las cuales se unen a las proteínas de la matriz extracelular y con ello garantizar una adecuada invasión trofoblastica, algunos ejemplos de proteínas de la matriz extracelular son la fibronectina, laminina y colágeno.³⁷ En la preeclampsia, existe una alteración de la expresión organizada de las integrinas, cadherinas, y moléculas de adhesión celular vascular por los trofoblastos invasivos.³⁸

2.4.2 Desequilibrio de factores angiogénicos-antiangiogénicos

Aunque se han descrito una gran cantidad de factores angiogénicos, estudios recientes sugieren que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento placentario son los principales factores de crecimiento angiogénico en la placenta.³⁹

El VEGF es una proteína homodimérica de 46kDa que actúa fundamentalmente a nivel de las células endoteliales induciendo cambios en la expresión genética de la célula, en su forma, estimulando su división y migración, y aumentando los niveles de calcio intracelulares. Es un potente agente mitógeno en las células endoteliales de la micro y macrovasculatura de arterias, venas y vasos linfático. Se considera como un mitógeno específico para las células endoteliales pues carece de actividad en cualquier otro tipo celular.

El PIGF fue el primer factor de la familia del VEGF en ser identificado, esta proteína se expresa sólo en el trofoblasto veloso y en la túnica media de algunos vasos de mediano calibre, sus efectos son dependientes de su unión al receptor VEGFR-1 (Flt-1).⁴⁰

Esta teoría consiste en un síndrome materno-fetal secundario a la placentación defectuosa por el desequilibrio de factores angiogénicos (hormonas endógenas que favorecen la nueva vascularización) y factores antiangiogénicos (hormonas que generan una inadecuada vascularización). Dentro de los factores angiogénicos se encuentra el factor de crecimiento placentario (*PLGF*) que pertenece a la familia de factores de crecimiento del endotelio vascular (*VEGF*). Su función es asegurar una adecuada perfusión sanguínea del feto a través de la placenta. Por otro lado, el incremento de compuestos con efectos contrarios, como lo hacen los factores anti-angiogénicos, entre los que destaca el factor soluble similar a tirosina cinasa 1 (*sFLT-1*), tienen un efecto que compromete el desarrollo y la perfusión de la placenta, lo cual se considera el principal detonante en la aparición de esta patología. Un desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos, se correlaciona con todos los indicadores de la preeclampsia, así como un incremento en el índice de mortalidad materno-perinatal.

La teoría subyacente de cómo el factor soluble parecido a tirocina cinasa 1 (*sFlt-1*) se implica en la patogénesis de la preeclampsia, se deriva de la investigación por el grupo finlandés Vuorela et al.⁴¹, que demuestran que el factor de crecimiento vascular endotelial (*VEGF*) se une a una proteína circulante en el líquido amniótico y suero materno e impide efectuar de manera normal la angiogénesis. Para el año 2000, el mismo grupo de investigación informó que la molécula *sFlt-1* se encuentra significativamente elevado en el fluido amniótico y plasmático de mujeres preeclámpticas. Este trabajo seminal de Vuorela et al. fue el primer informe que implica a la molécula *sFlt-1* dentro de la probable fisiopatología de la preeclampsia. Posteriormente, Fisher y colaboradores mostraron que las células del citotrofoblasto en pacientes con preeclampsia muestran mayor nivel de las concentraciones de *sFlt-1* in vitro en comparación con las células del grupo control con placenta normal.

Dentro de las funciones del factor de crecimiento vascular (*VEGF*) es mediar principalmente la interacción entre los dos receptores de gran afinidad a la proteína tirosina cinasa la cual tiene un dominio de unión al receptor de tirosina cinasa *KDR* y otro dominio a receptor *Flt1*, que son selectivamente expresados en la superficie celular del endotelio vascular, la molécula *sFLT-1* puede antagonizar la circulación de los factores de crecimiento vascular *VEGF*, uniéndose a ella y evitando su interacción con sus receptores endógenos eliminando su función, esta proteína se adhiere a los dominios del factor de crecimiento placentario *PLGF* y del factor de crecimiento vascular *VEGF* durante la preeclampsia. El aumento en los niveles de *sFLT-1* y los niveles reducidos de *PIGF* predicen el desarrollo subsecuente de la preeclampsia, los niveles de *sFLT-1* comienzan a elevarse 5 semanas antes de los datos clínicos de la preeclampsia y las concentraciones disminuyen después del embarazo.

La unión de *sFlt-1* a estos factores de crecimiento vascular neutraliza sus acciones pro-angiogénicas.⁴² Se ha demostrado que la administración de *sFLT-1* en ratas preñadas causa hipertensión, proteinuria, y endotheliosis glomerular, todos los signos característicos de la preeclampsia⁴³, pero no causa hemólisis o

trombocitopenia, características del Síndrome de HELLP, que es una de las complicaciones más graves de la enfermedad.

2.4.3 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo describe una condición en el que hay un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) o también llamados radicales libres, son producidos como intermediarios en la oxidación del oxígeno y del agua. Un radical libre es aquella molécula que en su estructura atómica presenta un electrón desapareado o impar en el orbital externo, que se caracteriza por tener elevada reactividad y capacidad de formar otros radicales libres por reacciones químicas en cadena. En las células, las especies reactivas de oxígeno se producen principalmente en las mitocondrias como subproductos de la cadena respiratoria o a través de la actividad de enzimas tales como NADPH oxidasas y en los peroxisomas.⁴⁴

El exceso de radicales libres resultante del desequilibrio entre su producción y eliminación, a favor del primero, es denominado estrés oxidativo, el cual está íntimamente relacionado con pérdida parcial o total de funciones de los sistemas fisiológicos del organismo humano, ya que promueve el daño a componentes celulares (lípidos, proteínas y ADN), potenciando la aparición de enfermedades cardiovasculares, neurológicas, endocrinas, respiratorias, de origen inmune y autoinmune, isquemia, trastornos gástricos, carcinogénesis y progresión de tumores.

Las especies reactivas de oxígeno son producidas por diferentes tipos de células vasculares, incluyendo el endotelio, el músculo liso, y las células de la adventicia, las cuales pueden formarse a partir de diferentes enzimas. Las fuentes enzimáticas de los radicales libres que más importan en las enfermedades vasculares e hipertensión arterial, son la xantina oxidasa, la sintasa de óxido nítrico y la NADPH oxidasa.

El estrés oxidativo podría contribuir a generar y mantener la hipertensión mediado por la inactivación del óxido nítrico y de otras moléculas vasoconstrictoras isoproteasas de la peroxidación del ácido araquidónico. El óxido

nítrico es una molécula que tiene la capacidad de disminuir las resistencias vasculares y generar vasodilatación en el tejido vascular.⁴⁵

2.4.4 Respuestas inmunitarias inadecuadas

2.4.4.1 Respuesta inmunitaria contra el sincitiotrofoblasto

La respuesta inflamatoria puede ser detonada por infecciosos y no infecciosos. La liberación de mediadores de la inflamación lesiona el endotelio, lo que induce grave disfunción de la microcirculación. La activación de la cascada inflamatoria es una parte normal del embarazo, pero en la preeclampsia es una exageración de la respuesta inflamatoria con el embarazo.⁴⁶ Esta respuesta inflamatoria excesiva puede estar relacionada con el aumento del tráfico de "materia extraña" derivado de la placenta o posiblemente representa una incapacidad intrínseca de la madre para regular la respuesta inmune a los desechos presente en la circulación sanguínea útero-placentaria.⁴⁷

Un trabajo reciente de Germain et col en el 2007 ha demostrado que el aumento del nivel de las membranas de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto en la sangre materna con preeclampsia se asocia con el aumento en la circulación sanguínea de citocinas inflamatorias y de interferón γ (IFN). Este trabajo también encontró que en el embarazo normal en comparación con el estado no gestacional, se le asocia una disminución de los niveles circulantes de interferón γ (IFN) y disminución en la producción de células natural killer. Germain et al., mostró que en la preeclampsia, las microvellocidades del sincitiotrofoblasto estimulan a los monocitos para secretar citoquinas inflamatorias, las cuales posteriormente estimulan la producción de interferón γ y de células natural killer. En resumen, este trabajo demostró que las microvellocidades del sincitiotrofoblasto podrían inducir el cambio inflamatorio sistémico ocurrido en la preeclampsia.

2.4.4.2 Respuesta inmunitaria contra células germinales

Las interacciones inmunológicas entre los padres juegan un papel clave en la preeclampsia. Desde mediados de los noventa, se reconoció que la incidencia de la preeclampsia puede disminuir con el aumento de la duración de la exposición materna a los antígenos paternos antes de la concepción. La

preeclampsia fue 17 veces más común en mujeres que cohabitaron con el padre utilizando métodos anticonceptivos de barrera por menos de cuatro meses en comparación con los que habían estado juntos más de 12 meses.⁴⁸

Se demostró que el cambio de paternidad interactúa con intervalo de nacimiento, y un intervalo más largo entre los embarazos también se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia.⁴⁹

La preeclampsia es más común en mujeres sometidas a reproducción asistida utilizando esperma donado, ovocitos o embriones. Es probable que la respuesta inmunológica materna al feto juega un papel en el desarrollo de placentación anormal en la preeclampsia.⁴⁹

2.4.4.3 Respuesta inmunitaria de Células T-helper-1 y células natural killer.

Las células T tienen un papel en la inmunoregulación e inmuoestimulación de las respuestas inmunitarias celulares en el ser humano. Las células T-helper (Th) se dividen en dos tipos de células los Th-1 y Th-2. Las células T-helper 1 son las encargadas de producir la interleucina 2 (IL-2) y el interferón γ , y las células T-helper 2 están encargadas de producir las interleucinas 4, 5 y 13 involucradas en la inmunidad plenamente humoral.

Entre 1980 y 1990 se estudió la tolerancia materna hacia la enfermedad respecto a la concentración en la unión feto-placentaria de las células Th-1 y Th-2, en años de investigación se concluyó que en un embarazo normal las células Th-2 predominaban en la decidua basal feto placentaria y las células Th-1 se suprimían en el periodo de gestación, cada célula T de novo que llegaba a la decidua feto-placentaria se diferencia en una célula Th-2, investigaciones posteriores comprobaron que el interferón γ juega un papel muy importante del remodelado vascular al inicio del embarazo, por tanto al suprimir por completo la actividad de las células Th-1 se producía un alto riesgo de aborto, lo que nos indica que debe haber una inmunoregulación celular necesaria y no abolida.

Por el otro lado se propone otro tipo de células T reguladoras llamadas células T (Treg) quienes juegan un papel importante en la inmunoregulación y tolerancia inmunológica, ahora se conoce que inhiben la proliferación y producción

de citosinas tanto en células CD4 como de las células CD8, la actividad citotóxica de las células natural killer y la maduración de células dendríticas, resultando así el inicio de la tolerancia inmunológica. Pese tan importantes contribuciones no se ha podido confirmar la participación inmunológica en la preeclampsia debido a que sean encontrado altas concentración de células Th-1 tanto en la preeclampsia como en un embarazo normal.⁵⁰

La respuesta inmune materna contra el feto y la placenta también se ha sugerido como parte de la fisiopatología de la preeclampsia, esto debido a que en la decidua materna, los trofoblastos invasores se encuentran con las células inmunes maternas, principalmente las células natural killer *NK*, que desencadenan una respuesta inflamatoria local desencadenando probablemente la sintomatología de la preeclampsia.

En el embarazo normal las células natural killer se borran completamente del territorio inicial de la decidua. Sin embargo, en la preeclampsia, las células natural killer se mantienen activadas en el decidua.⁵¹ La activación de las células natural killer maternas podrían ser responsables de una respuesta inflamatoria local predominantemente efectuada por de las células Th1 que es observada en la preeclampsia, con una mayor producción de interferón-gamma y del factor de necrosis tumoral-alfa. Por lo tanto, las citocinas derivadas de las células Th1 pueden tener un papel en la patogénesis de la preeclampsia, tal vez mediante la inhibición de la invasión del trofoblasto localmente y/o por la inducción de daño endotelial e inflamación sistémica.⁵² Sin embargo, estos mecanismos potenciales requieren una mayor investigación.

2.4.5 Deficiencia de la catecol-O-metiltransferasa/2-metoxiestradiol.

La Catecol-O-metiltransferasa en sus siglas *COMT*, es una enzima que se ha estudiado y relacionado como alteración génica candidata de los trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia, esta enzima de función catabólica, participa en la degradación de un número de moléculas bioactivas tales como catecolaminas y catecolestrógenos. Dentro de las moléculas de los catecolestrógenos se encuentra el estradiol que es metabolizado por el citocromo p450 generando una molécula llamada 17-hidroxiestradiol que es un sustrato para

la producción de la catecol-O-metiltransferasa *COMT*, entonces se convierte de 17-hidroxiestradiol en 2-metoxiestradiol en sus siglas *2-ME*, como una tasa de limitación de paso en la descomposición del estrógeno. La molécula 2-metoxiestradiol inhibe al factor de hipoxia 1-a en sus siglas *HIF-1a* por medio de los microtúbulos que posiblemente son desestabilizadores en los trofoblastos⁵³ y puede actuar en algunos casos como una molécula con efecto antiangiogénico. Curiosamente, durante el embarazo, la concentración de 2-metoxiestradiol en la circulación materna inmediatamente se incrementa con picos de concentración entre las 37 y 40 semanas de gestación.⁵¹

Se ha demostrado que en la preeclampsia grave, los niveles plasmáticos de 2-metoxiestradiol se encuentran suprimidos. La supresión de la Catecol-O-metiltransferasa placentaria en la preeclampsia fue por primera vez descrita en el año de 1988.⁵⁴ Sin embargo, la importancia de este fenómeno no fue examinado hasta hace poco. Se tiene la información de que la deficiencia de la Catecol-O-metiltransferasa en ratones se asocia con la hipoxia placentaria y sintomatología característica de la preeclampsia.⁵⁵ Por el otro lado se ha demostrado que en pacientes con preeclampsia, aumenta el grado de hipertensión inducida por el embarazo con proteinuria y aumento de pérdida fetal como resultado de la ausencia de 2-metoxiestradiol. Curiosamente, la administración exógena de 2-metoxiestradiol aminora la hipertensión, la proteinuria, los defectos placentarios, la muerte fetal, la aterosclerosis aguda glomerular y el daño endotelial placentario en la Catecol-O-metiltransferasa de ratones en gestación.

Indudablemente estas investigaciones han dado nuevas expectativas de la enfermedad y aunque ninguna se ha comprobado como la causante de la preeclampsia, genera mejor entendimiento de la enfermedad con repercusión en la terapéutica y tratamiento

2.4.6 Genética

El aumento de la frecuencia de preeclampsia en mujeres cuyas madres, hermanas e hijas han sufrido preeclampsia, sugiere un componente genético en la enfermedad en estudio.⁵⁶ Esto también es evidente a partir de estudios donde los antecedentes familiares de preeclampsia tienen más probabilidades de para el

desarrollo de esta patología.⁵⁷ Los padres que habían engendrado anteriormente un embarazo con preeclampsia con datos de severidad tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones en embarazos futuros con preeclampsia.⁵⁸ Diversos estudios hacen referencia a múltiples genes candidatos del desarrollo de la preeclampsia, pero hasta la fecha no se han identificado los genes de susceptibilidad universal para la génesis de la preeclampsia.⁵⁹

2.4.7 Estrés psicológico

La mujer embarazada se enfrenta con factores adicionales que podrían ser los desencadenantes de la intolerancia al estrés psicológico, tales como los generados por cambios del cuerpo, ansiedad específica del embarazo y los generados por las hormonas producidas en el embarazo.

En la actualidad no hay información científica que relacione la enfermedad hipertensiva durante el embarazo con el estrés psicológico. En este caso los glucocorticoides que son secretados con el estrés se han relacionado con disfunción endotelial.⁶⁰ En relación a este aspecto, un desequilibrio angiogénico durante el embarazo, podría ser la causa de una inadecuada implantación y perfusión placentaria, que podría a su vez relacionarse con otros mecanismos compensatorios sistémicos. Por otro lado también se ha relacionado con la generación de estrés oxidativo mediante el daño oxidativo a estructuras macromoleculares.⁶¹ Los corticoides también se han relacionado con la reactividad de enfermedades autoinmunes.⁶² En relación al proceso inflamatorio, el estrés se considera un estado de inflamación silente que conlleva a la secreción de Interleucina IL-1, IL-6, TNF- α , INF- γ debido a una respuesta inmunitaria.⁶³ Todos los antecedentes previos se han relacionado de manera independiente como factores de riesgo de la preeclampsia. Por tanto el modelo de estrés psicológico crónico durante la gestación, lo hace un componente que se asocia a todos los factores mencionados. Por otro lado, cabe mencionar, que en la actualidad el estrés ocasionado por los distintos eventos de la vida cotidiana, aunado a los cambios hormonales normales del embarazo, vuelven a la mujer en gestación en un blanco múltiple de las consecuencias del estrés.

3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PREECLAMPSIA

3.1 Presión arterial

La presión arterial es un proceso fisiológico que está destinado a mantener la homeostasis líquida del organismo y la perfusión sanguínea a diferentes compartimientos del cuerpo humano. La presión arterial presenta variaciones continuas y momentáneas, debidas al ciclo respiratorio y a la oscilación de los sistemas nerviosos de control, cambios posturales y a un ritmo circadiano asociado principalmente al ciclo de la actividad y el descanso. A su vez, este ritmo circadiano que repercute en la presión arterial, sus valores normales están condicionados por factores como la edad, el sexo, aspectos socioculturales, estrés, alimentación, estilo de vida entre otros.

La presión arterial se genera por el producto de dos factores, uno cardíaco, generado por el volumen de sangre que expulsa el corazón durante cada contracción en un tiempo dado, conocido como gasto cardíaco, y otro vascular, refiriéndose a las resistencias periféricas totales, ambos están sujetos a sistemas de regulación y contra regulación, de manera que la modificación de cualquiera de éstos dos produce cambios en la presión arterial.

La presión arterial es un proceso multirregulado en el que intervienen el sistema nervioso autónomo, centros bulbares, la protuberancia, los factores humorales como la aldosterona, factores hormonales vasodilatadores y vasoconstrictores de acción local y sistemática y finalmente la función renal.

La regulación nerviosa se realiza a través de mecanismos intrínsecos de naturaleza refleja, que tienen sus receptores en diferentes zonas del sistema cardiovascular dentro de las cuales se encuentra el seno aórtico, los cuerpos carotídeos, aurículas y las venas cavas, la información registrada, se conduce por las vías aferentes del sistema nervioso autónomo al centro de regulación cardiovascular bulbar, donde se elaboran respuestas integradas, que, a través de las vías eferentes de dicho sistema, actúan sobre la función cardíaca y/o la resistencia periférica, minimizando así la intensidad de oscilación de los cambios y regulación de la presión arterial.

Otras estructuras del sistema nervioso son la corteza cerebral, el hipotálamo y la médula espinal que también participan en este mecanismo regulador nervioso. El hipotálamo integra las señales asociadas a estados emocionales, la termorregulación y el ejercicio físico. La corteza cerebral motora produce cambios de la presión arterial y vasoconstricción de determinados territorios. Además, en los cambios cardiovasculares que acompañan a estados de ansiedad o de tipo psicossomático interviene la corteza cerebral. La médula integra las respuestas vasomotoras que se producen por la estimulación de los receptores periféricos a la temperatura, al dolor y otros estímulos extrínsecos e intrínsecos que pudiesen repercutir en el control de la presión arterial. Se ha comprobado que existe una sobreestimulación del sistema nervioso autónomo junto a un daño renal, que genera un incremento constante de las resistencias periféricas en las pacientes con preeclampsia.⁶⁴

3.1.1 Hipertensión arterial

El diagnóstico de la hipertensión arterial se establece cuando la presión arterial sistólica es igual o superior a 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica es superior o igual a 90 mmHg. Actualmente, se considera que la hipertensión arterial afecta a una de cada cuatro personas en el mundo.⁶⁵

Entre los sistemas homeostáticos reguladores de la presión arterial cabe destacar el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras de origen endotelial. La participación del sistema nervioso simpático durante la preeclampsia, se debe a lo siguiente:

Hiperactividad del sistema nervioso simpático: En condiciones fisiológicas, el sistema nervioso simpático a través de la activación de los barorreceptores, los quimiorreceptores y los mecanorreceptores, realiza un ajuste inmediato de las desviaciones de la presión arterial óptima, participando así en la adaptación a corto plazo en situaciones fisiológicas, como en el ejercicio, el ortostatismo, o en situaciones patológicas, como la hipotensión de origen hemorrágico. Se ha establecido que la vasoconstricción periférica mediada por activación del sistema nervioso simpático junto con las modificaciones renales,

son capaces de mantener la presión arterial elevada, puesto que si existen alteraciones en la función renal, el sistema nervioso simpático no sería capaz de mantener la presión arterial elevada, debido a los sistemas contrarreguladores de tipo humoral y por el mecanismo de la presión de natriuresis que se lleva a cabo en el riñón. Aunque por el otro lado, existen argumentos a favor de que la participación del sistema nervioso simpático en la patogenia de la hipertensión arterial esencial, se efectúa a través de acciones distintas de la elevación de las resistencias periféricas secundarias a una vasoconstricción alfa-adrenérgica generalizada, así mismo el efecto trófico de este sistema sobre las células musculares lisas vasculares, que afectaría a la estructura de la pared de las arterias pequeñas y mantendría elevadas las resistencias periféricas vasculares.

Aunque se desconoce la causa del incremento de la presión arterial en la preeclampsia, diversos estudios mencionan que existe una sobreestimulación de la actividad simpática, y esto debido a las concentraciones altas plasmáticas de catecolaminas.⁶⁵

3.1.2 Clasificación de la hipertensión arterial en el embarazo

La hipertensión arterial (Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg) es el trastorno médico más frecuente en el embarazo (6-10%). La presión arterial disminuye durante el primer y segundo trimestre de gestación en una media de presión sistólica pasa de 115 a 105 y una presión diastólica que pasa de 70 a 60 mmHg, volviendo a los niveles previos al embarazo en el tercer trimestre.⁶⁶ La hipertensión arterial que se presenta durante el embarazo se puede clasificar de la siguiente manera:

3.1.2.1 Hipertensión crónica o pre-existente: Son aquellas pacientes que presentan una hipertensión arterial previa al embarazo. A veces, se diagnostica en el curso del embarazo si la hipertensión arterial aparece antes de la semana 20 de gestación. Puede diagnosticarse, retrospectivamente, si la presión arterial no se normaliza seis semanas después del parto.

3.1.2.2 Hipertensión arterial gestacional: Se refiere a la hipertensión arterial de novo que aparece en la segunda mitad del embarazo es decir, después de la semana 20 de gestación. Se diferencia de la preeclampsia

por la ausencia de proteinuria. Si, tras el parto, la presión arterial retorna a la normalidad, este tipo de hipertensión arterial puede definirse como hipertensión arterial transitoria del embarazo.

3.1.2.3 Preeclampsia: Es un síndrome multisistémico específico del embarazo que ocurre después de la semana 20 de gestación y se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial y proteinuria $\geq 300\text{mg}/24\text{hrs}$. Puede desarrollarse preeclampsia superpuesta a una hipertensión arterial crónica.

3.1.2.4 Eclampsia: Es cuando se presentan convulsiones complicadas a una preeclampsia y en ausencia de enfermedades neurológicas que las justifiquen. Suele ocurrir en la segunda semana de embarazo o durante el parto (un tercio de los casos en las primeras 48hrs tras el parto).⁶⁶

3.1.2.5 Hipertensión transitoria: Elevaciones puntuales de la tensión arterial a partir de la semana 20 de gestación y hasta 24 horas después del parto, en pacientes anteriormente normotensas, pero que, en la toma sucesiva no se mantiene esta tensión arterial y no se acompaña de proteinuria durante la gestación.⁶⁷

El vasoespasmo es fundamental para que se produzca la hipertensión arterial inducida por el embarazo. La constricción vascular significa una resistencia al flujo sanguíneo y es lo que dará lugar a la hipertensión arterial sistémica. El vasoespasmo ejerce un efecto nocivo sobre el propio vaso, lesionando las células endoteliales vasculares, en especial las uniones celulares a través de las cuales se depositan algunos componentes de la sangre como las plaquetas y el fibrinógeno, quedando atrapados en las zonas subendoteliales. El vasoespasmo y la lesión endotelial son dos procesos clave en el origen de la hipertensión inducida por el embarazo.⁶⁸

Esta disfunción endotelial se explica además por el aumento de la sensibilidad de estas células a sustancias vasoactivas como la angiotensina II, que les induciría a contraerse y a mantener en aumento las resistencias periféricas, mientras que en la gestante normal las células endoteliales son refractarias a esta sustancia humoral. Esta refractariedad parece ser mediada por la síntesis de prostaglandinas o sustancias similares, como la prostaglandina E2 o la

prostaciclina, según lo comprobado por Everett quién demostró que en el embarazo normal, en las células endoteliales producen una mayor cantidad de prostaglandinas vasodilatadoras, y en el embarazo con hipertensión y/o preeclampsia, se produce una mayor cantidad de prostaglandinas vasoconstrictoras; así mismo Fitzgerald, refiere que el aumento en la síntesis de tromboxano A2 se correlaciona con los niveles de hipertensión. La inhibición de la ciclooxigenasa II disminuye de manera significativa la producción de prostaciclina en los vasos placentarios, alterando la correlación con el tromboxano A2. (26 cap 31 pag 501)69

3.2 Proteinuria y patología renal en la Preeclampsia

El aumento de la proteinuria durante el embarazo se asocia con complicaciones del estado patológico de preeclampsia. La alteración fisiológica generada en el riñón es a causa de la preeclampsia se caracteriza por una lesión glomerular conocida como *endotheliosis glomerular*, definido por un aumento del volumen sanguíneo a nivel glomerular con hinchazón de las células endoteliales y oclusión de las luces capilares. Se ha comprobado que tal cambio en el endotelio glomerular es exclusivo en personas con preeclampsia, es importante señalar que estas alteraciones no se encuentran en el endotelio de los otros órganos en las mujeres que desarrollan preeclampsia.

A pesar de la presencia de proteinuria glomerular, los podocitos encargados de dar estructura y evitar la salida macromolecular del penacho glomerular capilar, se encuentran relativamente en condiciones normales. Además, la *endotheliosis glomerular* no se observa en los glomérulos de los pacientes con otros trastornos hipertensivos. La *endotheliosis glomerular* puede contribuir al aumento de la proteinuria y a la disminución de la tasa de filtración glomerular observada en la preeclampsia.

Las mujeres no gestantes sin patología de importancia, eliminan menos de 150 mg de proteínas en una orina de 24hrs. En el embarazo el límite superior de la normalidad es de 299 mg/24hrs. El criterio para definir la existencia de proteinuria durante el embarazo debe ser mayor de 300 mg en recolección de orina de 24 horas.

Las variaciones posturales, diurnas y horarias en la cantidad de proteínas eliminada por la orina, hacen recomendable que la valoración de la proteinuria se realice en muestra de orina de 24 horas. Es importante resaltar que una proteinuria en una muestra asilada de orina tiene valor predictivo, pero no diagnóstico. (M. 178) 69

Cabe reconocer que el ejercicio intenso, una infección del tracto urinario, enfermedad febril aguda e insuficiencia cardíaca pueden aumentar transitoriamente excreción urinaria de albumina y el cribado debe posponerse en estas situaciones. De igual manera existen fármacos que pueden alterar la tasa de excreción urinaria de proteínas, por ejemplo los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deben evitarse durante el cribado.

La proteinuria está definida por la presencia de proteínas en la orina. En los adultos se refiere a una excreción urinaria de estas superior a 150 mg en 24 horas. Sin embargo, patologías tan comunes como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus frecuentemente manifiestan sus afecciones renales con la presencia de proteinuria, convirtiéndose ahora en un marcador de enfermedades sistémicas y no solo renales. Normalmente un individuo filtra 5000 mg de proteínas cada día, de los cuales 4950 mg son absorbidos en el túbulo proximal renal, de manera que la cantidad excretada es menor. La reabsorción proteica ocurre principalmente en el túbulo proximal renal, en sus proporciones S1 y S2, esta reabsorción es mediada por endocitosis, la cual se produce gracias a la participación de las proteínas megalina y cubilina, que actúan como receptores en el lumen tubular.

3.2.1 Microalbuminuria

Diversos estudios establecen que la microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial y se ha convertido en el pronóstico de estudio en diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, hepatopatía, nefropatía y síndrome metabólico. Se define como el exceso cuantificado de albumina en comparación con los rangos normales excretados de albumina. La causa más

importante de la microalbuminuria es la nefropatía diabética.⁷⁰ Pero existen otras causas no diabéticas, algunas de estas causas son:

1) Ejercicio: La microalbuminuria se ha reportado de manera normal durante y después de la actividad moderada de ejercicio o también al cortar el ejercicio de manera repentina después de unas horas de relajación, generando una respuesta aguda de escape a nivel cardiaco.⁷⁰

2) Consumo agudo y excesivo de agua potable: El consumo de un litro o más de agua en menos o igual de 5 minutos se ha reportado que incrementa la excreción de proteínas en la excreción urinaria, este aumento puede ser mediada por las alteraciones en la hemodinámica renal transitoria.⁷¹

3) El embarazo: La producción de hormonas placentarias generan resistencia a la insulina con ello un descontrol en el control metabólico, esto puede afectar la permeabilidad capilar a las proteínas de la filtración glomerular dando en resultado microalbuminuria, esto se presenta desde la semana 28 de gestación en condiciones normales de embarazo, alcanzando su pico máximo en una semana de al inicio, de este aparente descontrol fisiológico.⁷²

4) La hipertensión esencial: La microalbuminuria se ha observado en la hipertensión esencial.⁷³

5) Diversas enfermedades: Además de la diabetes, también se puede encontrar en la insuficiencia cardíaca congestiva e infección del tracto urinario.

3.2.2 Clasificación fisiopatológica de la microalbuminuria

La microalbuminuria se puede dividir en dos grandes grupos: la proteinuria asilada (no asociada a patología renal o sistémica) y la proteinuria asociada (evidencia de patología renal o sistémica).

1. Proteinuria aislada.

A. Proteinuria funcional: Se presenta asociada a la fiebre 28, ejercicio excesivo⁷⁴⁻⁷⁵, exposición al frío, estrés emocional, convulsiones e inclusive al embarazo normal.⁷⁶⁻⁷⁷ En este tipo de proteinuria no existen defectos renales intrínsecos, estructurales ni funcionales. Es causada por cambios

hemodinámicos que favorecen al aumento de la filtración glomerular de las proteínas plasmáticas y suele resolverse espontáneamente.

- B. Proteinuria transitoria idiopática: Es muy frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, representa la variedad más común de las proteinurias benignas⁷⁸, los pacientes son asintomáticos, en el examen general de orina no se encuentra sedimento, no se han asociado riesgos que lo desencadenen, remite espontáneamente.
- C. Proteinuria intermitente idiopática: Es frecuente encontrarla en pacientes menores de 30 años, no se le relaciona con enfermedades sistémicas, no produce clínica, solo genera lesiones glomerulares renales leves que incluyen esclerosis e hiperplasia, no amerita tratamiento específico.⁷⁹
- D. Proteinuria ortostática (postural): La excreción proteica es mayor independientemente de la condición, al estar de pie que al estar acostado.⁸⁰ Sin embargo las personas con proteinuria ortostática no presentan proteinuria cuando están acostadas; este punto es crítico en el diagnóstico, dado que los pacientes nefróticos si presentan proteinuria al estar en esta posición. Estos pacientes se caracterizan por no presentar hipertensión arterial y tienen pruebas de función renal normal, afecta principalmente a adolescentes.

2. Proteinuria asociada:

- A. Proteinuria no nefrótica: Se refiere a la proteinuria en el rango de 150 a 350 ml/24hrs. Una proteinuria asociada con valores menores a 2 g/24hrs no incluye patología glomerular, sin embargo, se deben considerar patologías tubulointersticiales y vasculares como la nefritis intersticial, la nefropatía por reflujo, riñón poliquístico, nefropatía medicamentosa (AINES/aminoglucosidos), exposición a metales pesados y las nefropatías asociadas a hipercalemia e hiperuricemia. Algunas enfermedades sistémicas como por ejemplo, la hipertensión arterial, el lupus eritematoso sistémico y las discrasias sanguíneas, pueden producir estas proteinurias.⁸¹⁻⁸²

- B. La microalbuminuria es una variedad de proteinuria glomerular, se define como la excreción de 30 a 300 mg de albúmina en 24 hrs.⁸³
- C. La proteinuria tubular rara vez excede 2 gr/24hr. Es el resultado de una reabsorción inadecuada del filtrado proteico normal del glomérulo, se caracteriza por presentar proteínas de baja masa molecular principalmente las beta2-microglobulinas y otras como las lisozimas e insulina. Estas pequeñas proteínas se filtran normalmente por el glomérulo y son reabsorbidas y degradadas en el túbulo proximal, en presencia de lesión tubular estas proteínas serán excretadas en su forma original.
- D. Proteinuria nefrótica: El síndrome nefrótico, como tal incluye una tetrada diagnóstica: proteinuria mayor a 3.5 gr/dl 24 hrs, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia⁸⁴⁻⁸⁵, esto predispone al paciente a eventos tromboembólicos, disfunción renal tubular y mayor susceptibilidad a infecciones. Si hay presencia de un sedimento urinario persistente se debería tener en cuenta una glomerulonefritis primaria o secundaria a enfermedades sistémicas tipo lupus o vasculitis. Si un paciente presenta proteinuria en rango nefrótico y no se asocia a sedimentos urinarios siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de una nefropatía diabética.

La principal proteína plasmática es la albúmina, la cual tiene una concentración de 4.0 g/dl en suero, es muy soluble, predominantemente extravascular, con un total de 160 g en el intersticio y 140 g en el volumen circulatorio. Alrededor del 5% se filtra por los capilares cada hora, y se recicla cada 18 horas, por medio del sistema linfático. La albumina aporta el 70% de a presión oncótica intravascular.⁸⁶

4. ESTRÉS

4.1 Definición y marco histórico.

Para el año de 1915 Walter Cannon fue el primer fisiólogo en introducir el término *homeostasis* para describir los procesos fisiológicos coordinados que mantienen la mayor parte de los estados estacionarios en el organismo. Walter Cannon centro su atención en la investigación del sistema nervioso simpático como un sistema homeostático esencial que sirve para restablecer la homeostasis

alterada e inducida por el estrés y para promover la supervivencia del organismo, también fue el primero en tocar el tema de la especificidad de las respuestas al estrés demostrando que la respuesta específica o reacción homeostática a la falta de oxígeno es muy diferente de aquella con la que el cuerpo responde a la exposición al frío; esto, a su vez, es prácticamente contrario de la necesaria para resistir el calor⁸⁷, sin embargo, Cannon nunca utilizó el término "estrés".

En 1936 el fisiólogo y médico austrohúngaro Hans Hugo Bruno Selye, introdujo y popularizó el concepto de estrés como una idea científica. El punto de partida para la elaboración de su teoría del estrés era su informe que publicó en la revista *Nature* en 1936⁸⁸, donde describe una tríada patológica que incluía el agrandamiento adrenal, la ulceración gastrointestinal y la involución timolinfática, provocada por cualquiera variedad de factores de estrés. De esta manera, tal tríada patológica desarrolla una teoría que alcanza gran popularidad, generando interés e intensas investigaciones además de controversia que hasta la fecha aún persiste.

En contraste con Selye, Cannon reconoció la importancia psicológica en oposición a las respuestas físicas durante el estrés.⁸⁹⁻⁹⁰ Desde una perspectiva evolutiva, se cuestiona si un patrón de respuestas estereotipadas podrían ser adaptativas, reconociendo que una respuesta de estrés no especificada habría proporcionado una ventaja en la selección natural y, por tanto, se habría evolucionado.

Por el otro lado Mason en 1975 señaló que en respuesta a diferentes factores estresantes, la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal podría aumentar, disminuir o permanecer sin cambios, lo que implica que la presencia de una tríada patológica puede no indicar la ocurrencia de estrés.⁹¹ Mason propuso que el resultado de una emoción como la ansiedad o el miedo constituido, podría ser la base de respuestas neuroendocrinas similares a diferentes factores estresantes, en este caso la psicología podría relacionar dicho estímulo para una respuesta de comportamiento.⁹²⁻⁹³⁻⁹⁴

Recientemente, McEwen⁹⁵ introdujo el término *alostasis* como una capacidad de mantener la estabilidad del medio interno a través de un cambio,

proceso activo de adaptación por producciones de diversos mediadores como los corticoesteroides suprarrenales, catecolaminas, citoquinas, mediadores de tejido y genes tempranos inmediatos.

Por el otro lado Goldstein en 1995⁹⁶ introdujo recientemente una nueva definición de estrés como una condición donde las expectativas, tanto si está genéticamente programado como si está establecido por el aprendizaje previo o deducirse de las circunstancias, no coinciden con las percepciones actuales del medio interno o medio externo anticipado al medio ambiente, y que esta discrepancia entre lo que se observa con lo que se detecta y lo que se espera con lo que se provoca, genera modelos de respuestas programadas compensatorias.

4.2 Clasificación de agentes estresantes

Se define como agente estresante al estímulo con capacidad de alterar la homeostasis, se clasifican de la siguiente manera:

1. Físicos: frío, calor, radiación, ruido, vibraciones, dolor, químico e inmovilización.
2. Psicológicos: procesos que afectan el estado emocional y resultan en cambios de conducta que se expresan como ansiedad, miedo o frustración.
3. Sociales: reflejan disturbios en la relación entre individuos (desempleo, separación marital, muerte de la pareja).
4. Estresantes que desafían la homeostasis cardiovascular o metabólica: actividad física, ejercicio, la hipoglucemia, ortostasis, inclinación vertical, hemorragias o alteración del volumen circulante.
5. Biológicos: agentes infeccioso.

Dependiendo del tiempo de exposición al estrés este puede ser:

- I. Agudo: si persiste solo por minutos u horas y en una sola sesión. En respuesta se movilizan las reservas energéticas hacia órganos prioritarios.

Las respuestas de adaptación que son provocados en respuesta a un factor de estrés agudo incluyen los procesos fisiológicos y de comportamiento que son esenciales para restablecer el equilibrio homeostático. Durante una respuesta de estrés agudo, los procesos fisiológicos importantes para redirigir la utilización de energía entre los diferentes órganos e inhibir selectivamente o estimular diversos sistemas de órganos o sus componentes para movilizar las reservas de energía y

estar preparados para la exposición a retos adicionales e impredecibles. De este modo, tras la exposición a factores de estrés metabólico, ciertos tejidos tienden a reducir su consumo de energía, mientras otros, especialmente aquellos que son importantes para la actividad locomotora, reciben suficientes nutrientes para funcionar correctamente.

II. Crónico: si persiste por horas, días o meses de manera prolongada y continua, un estadio nos indica someter a una misma acción estresante más de dos veces.⁹⁷

4.3 Síndrome de adaptación general

Selye fue quién introdujo el término *síndrome de adaptación general* que es una respuesta ante el estrés en un determinado tiempo que se integra en tres fases sucesivas: la fase de alarma, resistencia y las etapas de agotamiento. Él escribió que durante las etapas del síndrome de adaptación general la intensidad de la respuesta al estrés podría variar; sin embargo, lo neural y endocrino son patrones que se caracterizan a la etapa de *alarma* pues son esencialmente los mismos que se caracterizan en otras etapas.

El síndrome de adaptación general es una respuesta fisiológica del organismo producida en presencia de un estímulo estresante, con el fin de adaptarse y mantener la homeostasis. De acuerdo a la duración del estímulo se desencadenan diferentes reacciones, las cuales se dividen en 3 fases:

1) Fase de alarma: se produce una reacción instantánea y automática durante la cual baja la resistencia por debajo de lo normal, y se produce una descarga masiva del sistema simpático de noradrenalina y adrenalina, provocando: aumento de glucemia por glucogenólisis, secreción de glucagón por el páncreas, aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria, dilatación pupilar, aumento del gasto cardiaco, sudoración y aumento de la tensión arterial. Si el estímulo desaparece aquí, termina la respuesta y es considerado estrés agudo.

2) Fase de resistencia: El organismo resiste y se adapta, manteniendo una activación fisiológica máxima tratando de superar la amenaza o adaptarse a ella. Además de producirse una activación del sistema simpático, se activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en respuesta a esto, aumentan principalmente los

niveles de cortisol, produciendo aumento de glucemia e inhibición de la ADH, por lo que aumenta la diuresis.

3) Fase de agotamiento: Se presenta si el estímulo estresante es continuo o se repite, perdiendo capacidad de activación y adaptación, dando como resultado enfermedades relacionadas con el estrés debido a que el organismo deja de responder adecuadamente a estímulos nerviosos y hormonales, los niveles de cortisol permanecen altos, sin embargo disminuye la sensibilidad a su acción.⁹⁸

4.4 Respuestas adaptativas alostáticas

Ante la exposición crónica de estrés, se inician respuestas adaptativas fisiológicas denominadas *respuestas adaptativas alostáticas*. Estas respuestas implican grandes sistemas similares a los sistemas efectores de estrés, si son eficientes, la adaptación se produce y el organismo está protegido ante los daños provocados por el estrés. En situaciones en las que las respuestas alostáticas se prolongan, se genera una inadecuada adaptación y/o falta de adaptación ante los repetidos "hits" de múltiples factores de estresantes, que genera mala adaptación alostática resultado daño a órganos.⁹⁹⁻¹⁰⁰ En contraste con los mecanismos homeostáticos, los reglamentos alostáticos son más amplios y no dependen de mecanismos de consigna, las señales no son constantes, y la anticipación de las necesidades es un elemento importante. Otro aspecto es que la carga alostática también refleja aspectos del estilo de vida por ejemplo, el comer una dieta alta en grasas, la falta de ejercicio y trastornos de ritmos diurnos (por ejemplo, la privación de sueño) que resultan de la exposición excesiva de diversos factores estresantes.

4.5 Estrés psicológico

El estrés psicológico en el ser humano principalmente es propiciado por el desempleo, la pobreza y la separación matrimonial, afectan los procesos emocionales y puede resultar en cambios de comportamiento como ansiedad, miedo o frustración, que directamente alteran las funciones fisiológicas en el ser humano.

El estímulo del estrés psicológico inicia en el núcleo paraventricular del hipotálamo, donde se secreta la hormona liberadora de corticotropina, la cual en la adenohipófisis estimula la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH)

que viaja a la corteza suprarrenal donde estimula la liberación de glucocorticoides en la zona fascicular suprarrenal. El núcleo paraventricular es regulado normalmente por el ciclo circadiano, pero también es activado por diversas circunstancias como estrés físico, actividad física, hipoglicemia, hemorragia, enfermedades y procesos inflamatorios.¹⁰¹

4.5.1 Hormonas del estrés (glucocorticoides)

Tras la exposición a factores de estrés psicológico, las hormonas del estrés *glucocorticoides* se liberan y actúan sobre las células diana, incluidas las células del cerebro, que son mediadas por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Esta acción central de los glucocorticoides está asociada con cambios conductuales, neuroquímicos y neurodegenerativos. Los cambios neurodegenerativos son de gran importancia pues se encuentran en el hipocampo, en regiones del cerebro que involucran la memoria, la función cognitiva y la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.¹⁰²

Los glucocorticoides son hormonas que influyen sobre el metabolismo intermediario y prácticamente todas las células del organismo presentan receptores citoplasmáticos para estos. El cortisol representa el 95% de la actividad de los glucocorticoides en el humano, se produce principalmente por la zona fascicular de la corteza suprarrenal, seguida de la zona glomerular. Al ser una hormona liposoluble, se difunde a través de la membrana celular y dentro de la célula se une a una proteína receptora citoplasmática. El complejo hormona-receptor interactúa con segmentos del ADN que inducen o reprimen la transcripción genética de genes específicos. Tras la exposición a estrés, su concentración incrementa hasta 20 veces sobre su nivel basal, la cual es controlada por retroalimentación negativa. Su aumento reduce la secreción de la hormona adrenocorticotropa directamente en la adenohipófisis e indirectamente en el hipotálamo, pero en los estados de estrés, el efecto inhibitorio no es suficiente para contrarrestar las aferencias neuronales que fomentan la secreción de la hormona corticotropa.¹⁰³

Existen tres mecanismos de control neuroendocrino de la hormona adrenocorticotropa, que finaliza con la producción de cortisol.

- I. Ritmo circadiano. Es el principal regulador generado por el resultado de eventos en el sistema nervioso central que regulan tanto el número como la magnitud de episodios de secreción de la hormona corticotropa y hormona adrenocorticotropa. La secreción de cortisol declina gradualmente en el transcurso del día, encontrándose en bajas concentraciones al final de la tarde y sigue declinando durante las primeras horas de sueño, para la sexta u octava horas de sueño empiezan los episodios importantes para su secreción. Aunque este ciclo se mantiene constante entre los individuos, entre las personas existe variabilidad, además, este ciclo puede alterarse debido a cambios de patrón de sueño, exposición a la luz-oscuridad, horas de alimentación, estrés físico, estrés psicológico, trastornos del sistema nervioso central y de la hipófisis, enfermedad del hígado, insuficiencia renal crónica y alcoholismo.
- II. En respuesta al estrés. El segundo regulador importante de la secreción de la hormona adrenocorticotropa y cortisol plasmático, es generado por la capacidad de respuesta ante el estrés físico y estrés psicológico. Las respuestas al estrés se originan en el sistema nervioso central y aumentan la secreción hipotalámica de la hormona corticotropa, así como también de la hormona adrenocorticotropa hipofisaria. La capacidad de respuesta al estrés de la hormona adrenocorticotropa y del cortisol plasmático, se suprime por administración previa en dosis altas de glucocorticoides.
- III. Inhibición por retroalimentación negativa. El tercer regulador importante de la secreción de la hormona adrenocorticotropa y cortisol es el de inhibición efectuada por la retroalimentación negativa de los glucocorticoides en la secreción de las hormonas corticotropas, adrenocorticotropas y cortisol, esta inhibición ocurre tanto en la hipófisis como en el hipotálamo.

4.5.2 Efectos no genómicos de los glucocorticoides

Aunque los esteroides ejercen la mayor parte de su actividad biológica por medio de efectos genómicos directos, hay varias líneas de evidencia que sugieren que esto no proporciona un cuadro completo de la acción de hormonas esteroideas.

Estudios recientes han demostrado la presencia de receptores de estrógeno a nivel membranal y citoplasmático, sin efectuar su función a nivel genómico. Si bien todavía no se entienden por completo los mecanismos que fundamentan estos efectos no genómicos, su importancia potencial en la mediación de la acción de hormona esteroide o tiroidea puede, en casos seleccionados, aproximarse a la de sus homólogos genómicos más convencionales.¹⁰⁴

Dentro de los efectos fisiológicos y metabólicos conocidos por los glucocorticoides, se destaca su efecto sobre la presión arterial, tras el efecto que generan sobre las células endoteliales y células del musculo liso de los vasos sanguíneos responsables de la contracción vascular, esto puede ser debido al daño a las células endoteliales por especies reactivas de oxígeno, por su interferencia en la producción de óxido nítrico, por sus efectos inflamatorios o al causar la modificación y proliferación de las células vasculares del musculo liso, siendo este, su efecto principal por la vía de acción no genómica, la cual se caracteriza por ser de acción inmediata y por estar mediada por receptores celulares de la membrana celular, estos efectos en las células del musculo liso derivan de la activación de las kinasas extracelulares reguladoras de señales (ERK) que activan mecanismos de proliferación, migración, hipertrofia y respuesta contráctil de las células vasculares del músculo liso, aunque este mecanismo no está aún bien descrito.¹⁰⁵

4.6 Estrés psicológico y preeclampsia

La activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal produce hormonas que estabilizan y limitan el daño ante el agente estimulante o agresor efector, pero a medida que es sobre-estimulado, las concentraciones de hormonas toman el mismo patrón y se vuelven perjudiciales. Las principales hormonas son los glucocorticoides cortico suprarrenales, cuyas funciones pueden regular la respuesta inflamatoria, respuestas genómicas rápidas y lentas e influir en el metabolismo y catabolismo glucémico, regulación del ciclo circadiano.¹⁰⁶

El estrés psicológico afecta de manera adversa las funciones autonómicas y hormonales de la homeostasis, resultando en anormalidades metabólicas, inflamación y disfunción endotelial.¹⁰⁷ No existe evidencia de beneficios por

opioides endógenos/péptidos opioides en condiciones de estrés psicológico en la función endotelial. En virtud de diversos tipos de estrés psicológico crónico, el estrés, siempre daña la función endotelial, lo que lleva a aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. La función endotelial es afectada por los glucocorticoides, las citoquinas inflamatorias, ET-1 y el aumento sostenido de la presión arterial. El cortisol es de los glucocorticoides el más importante y responsable de daño a la función endotelial,¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ baja los niveles de óxido nítrico endotelial en las células endoteliales humanas.¹¹⁰ En estudios experimentales, se introdujo dexametasona a ratas generando incremento de la presión sanguínea, disminución de óxido nítrico y baja regulación de óxido nítrico endotelial.¹¹¹ Dentro de la función endotelial se sabe que el ATP induce la elevación intracelular de calcio liberando al óxido nítrico, como el cortisol suprime la liberación de óxido nítrico y baja las concentraciones del óxido nítrico endotelial, por tanto, inhibe la movilización intracelular de calcio.¹¹²

En relación a este aspecto, la disfunción endotelial durante el embarazo, podría ser la causa de una inadecuada implantación y perfusión placentaria, que podría a su vez relacionarse con otros mecanismos compensatorios sistémicos. Por otro lado, cabe mencionar, que en la actualidad el estrés ocasionado por los distintos eventos de la vida cotidiana, aunado a los cambios hormonales normales del embarazo, vuelven a la mujer en gestación en un blanco múltiple de las consecuencias del estrés psicológico.

4.7 Estrés psicológico e hipertensión arterial esencial

El estrés psicológico puede activar directamente el sistema nervioso simpático y contribuir al desarrollo y/o mantenimiento de la hipertensión arterial esencial. Los individuos expuestos a estrés psicológico prolongado presentan hipertensión arterial más frecuentemente que aquellos que no lo están. Además, aunque se podría pensar que las situaciones intermitentes de estrés, difícilmente pueden desarrollar una hipertensión arterial esencial mantenida, la adrenalina producida y liberada por la médula adrenal en situación de estrés podría prolongar sus efectos mediante su captación en las terminales nerviosas, de manera que un estímulo posterior podría desencadenar un efecto mayor y más duradero, además,

la adrenalina liberada intermitentemente por la médula adrenal, actúa sobre el receptor presináptico beta-2 que podría facilitar la liberación sostenida de noradrenalina de las terminales nerviosas del sistema nervioso simpático y colaborar en el mantenimiento de la hipertensión arterial. Hay que señalar, también, que los sujetos pueden llegar a ser hipertensos no sólo por estar sometidos a un mayor estrés, sino por responder a éste de una manera exagerada. Esto se ha comprobado comparando a sujetos normotensos e hipertensos, observándose una mayor reactividad cardiovascular y del sistema nervioso simpático a los receptores presinápticos ante diversos tipos de estrés.¹¹³

5. RELACIÓN DEL ENDOTELIO CON LA PREECLAMPSIA

5.1 Morfo-fisiología de la pared celular vascular

La pared celular es el sustrato histológico común entre los elementos primordiales del aparato circulatorio, es integrado por arterias, venas y vasos linfáticos, cada uno de ellos se conforman de endotelio o capa íntima, de una capa de células musculares lisas o también llamada túnica media y de un tejido conjuntivo que da sostén a los vasos sanguíneos, conocido como túnica adventicia.

A pesar de esta composición relativamente simple, en la pared vascular tiene lugar una compleja regulación fisiológica paracrina y autocrina. La función autocrina hace referencia a las células que secretan moléculas y tendrán su efecto en la misma célula, mientras que la función paracrina se refiere a la molécula secretada tendrá su finalidad y efectuara su función en alguna otra parte de la economía vascular, sin embargo, tanto la regulación del tono vascular como de otras funciones homeostáticas, dependen de la actividad paracrina entre el endotelio y la capa de células musculares lisas.¹¹⁴

La alteración de esta actividad paracrina encargada de regular de manera ajustada el tono vascular local, puede contribuir al desarrollo o mantenimiento de la hipertensión arterial, en la respuesta inflamatoria, en la permeabilidad, balance homeostático, proliferación celular y apoptosis, ante esta amenaza es probable que el endotelio pueda comportarse de distinta manera, ya sea limitando el daño o

exacerbándolo, pero hasta el momento no se ha dilucidado dicho comportamiento.¹¹⁵

El endotelio juega un papel central en el mantenimiento de la presión arterial, dentro de sus funciones conocidas esta la regulación del tono vasomotor, El fenotipo endotelial determina la respuesta que se caracteriza por ser específica de cada órgano con variación en el tiempo, esta característica se denomina *diversidad vascular o heterogeneidad endotelial*.¹¹⁶ El endotelio secreta moléculas con actividad vasodilatadora por ejemplo el óxido nítrico y vaso constrictoras como lo son la prostaciclina y la endotelina, ambos grupos se encargan de modular el tono vascular. Se sabe que el óxido nítrico es liberado en respuesta a los agonistas endoteliales, como también la acetilcolina y la norepinefrina que son hormonas vasomotoras.

La alteración global del endotelio, situación conocida como disfunción endotelial, conlleva a la pérdida de las funciones homeostáticas endoteliales que tiene repercusiones clínicas. Con frecuencia, la disfunción endotelial se acompaña de un aumento en la síntesis de mediadores endoteliales que participan en respuesta al daño endotelial, a veces, contribuyendo a perpetuarlo y en otras ocasiones, a limitarlo. Entre estas moléculas se encuentran las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, las moléculas de adhesión derivadas del endotelio como son la superfamilia de moléculas de adhesión VCAM, E-Selectina, P-Selectina, algunos factores de crecimiento y determinadas citocinas/quimiocinas. Las moléculas de adhesión también conocidas como integrinas son proteínas de superficie celular membranal, que dan estabilidad y función a las células, el ejemplo más común es el endotelio, donde las células expresan integrinas para dar viabilidad a los vasos sanguíneos.¹¹⁷

5.2 Mediadores vasoactivos y endotelio

El endotelio sintetiza moléculas de efecto vasodilatador, entre ellas se incluye el factor relajante derivado de endotelio identificado como óxido nítrico, una serie de factores derivados del ácido araquidónico, como la prostaciclina G12, la prostaglandina G2, polipéptidos del sistema de las cininas como la bradicinina, así como ciertos péptidos natriuréticos. Las moléculas vasoconstrictoras

producidas por el endotelio incluyen la endotelina-1, prostanoïdes como el tromboxano a2, además del sistema renina-angiotensina.

La síntesis de factores con propiedades importantes para el sistema vascular no se limita a sustancias vasoactivas, sino que, por ejemplo, el crecimiento del propio endotelio se regula a su vez por factores de crecimiento para fibroblastos (FGF) y el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF).¹¹⁷

5.3 Endotelio en preeclampsia

La función endotelial juega un papel central en el mantenimiento de la presión arterial, dicha función es equilibrada por la producción de mediadores vasoactivos reguladores del tono vascular, cuando no existe una armonía entre ellas, el endotelio debe equilibrar la alteración pero ante la exacerbación el endotelio es daanado.

Las constantes respuestas vasomotoras en su mayoría son de tipo humoral u hormonal, las cuales en ciertas condiciones generan estrés oxidativo y disfunción endotelial. En respuesta a un daño inminente, el endotelio puede disminuir o incrementar la producción de marcadores bioquímicos y/o humorales. Por ejemplo el endotelio disfuncional puede disminuir la producción-disposición de óxido nítrico, lo que aumenta las resistencias periféricas, la presión arterial sistémica y la sensibilidad a los efectos vasopresores de moléculas vasoconstrictoras,¹¹⁸ así como la promoción de la adhesión plaquetaria, inflamación, trombosis y proliferación de células del músculo liso vascular.¹¹⁹

La constante liberación de mediadores de la inflamación lesiona el endotelio vascular, lo que conduce a una grave disfunción de la microcirculación. La lesión endotelial que inicialmente se localiza puede generalizarse y progresar a un daño sistémico, agravando el proceso inflamatorio que puede evolucionar a disfunción orgánica múltiple. Múltiples estudios han comprobado que al ver una disfunción endotelial placentaria se genera una inadecuada implantación placentaria, provocando una inflamación local alterando con ello la angiogenesis local, siendo esta una de las teorías más estudiadas en la génesis de la preeclampsia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México del 3 al 10% de las embarazadas padecen preeclampsia 2, lo que representa 15% de las causas de mortalidad materna y de 20 a 25% de las causas de mortalidad perinatal.¹²⁰ A nivel mundial anualmente mueren 50 000 mujeres por preeclampsia, aunque es de etiología multifactorial, se carece de estrategias específicas que prevengan el índice de morbi-mortalidad materna y fetal.¹²¹

La muerte materna por complicación obstétrica, puede ser ejemplificada con la preeclampsia-eclampsia, la cual continúa siendo un reto para el sistema de salud y para la profesión médica. A pesar del cumplimiento de normas oficiales e institucionales de protección específica en la mujer gestante, como la vigilancia prenatal temprana, la educación a la mujer gestante y la asistencia obstétrica especializada, la preeclampsia sigue siendo un problema de salud pública.

Una inadecuada implantación placentaria genera disminución de la perfusión sanguínea feto-placentaria y disfunción endotelial, actualmente esto podría ser considerando el origen de las respuestas sistémicas en la preeclampsia. Respecto a la disfunción endotelial por demás presente en la preeclampsia, se considera una condición común en la interrelación multidireccional en las etiologías de la enfermedad.

Se ha comprobado que existe un desequilibrio en la relación de factores antiangiogénicos/angiogénicos, sFLT1/PLFG (factor similar a tirosina cinasa 1/factor de crecimiento placentario), estos biomarcadores, aunque no patognomónicos de la enfermedad, podrían ser un claro indicador de las respuestas vasomotoras que pudieran desencadenar la preeclampsia.

Se sabe que la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal debido al estrés psicológico, genera un incremento en la secreción de hormonas glucocorticoides principalmente el cortisol,⁹⁹ en concentraciones que sobrepasan mecanismos reguladores de la homeostasis, se convierten en mecanismos deletéreos de las funciones orgánicas, en las células endoteliales se incrementan las resistencias vasculares periféricas y generan disfunción endotelial, esto podría

ser un factor pronóstico de respuestas vasomotoras locales y sistémicas, podrían traducirse que el estrés psicológico mediado por el cortisol, podría generar un desequilibrio en la transducción de señales angiogénicas que se vincula con la preeclampsia.

El estrés psicológico se encuentra dentro de las principales fuentes de hormonas del estrés (cortisol), su similar en el modelo de ratón es el estrés por restricción, siendo la molécula corticoesterona la principal representación de los corticosteroides.

Estudios a nivel clínico y básico han tratado de dilucidar la fisiopatología de la preeclampsia y aunque existe un mayor entendimiento de la enfermedad aún no se esclarece el comportamiento de la misma, el presente estudio de carácter básico, tuvo la finalidad de correlacionar el sistema neuroendocrino sobre los efectos vasomotores del endotelio que se cree que es la base dentro de la fisiopatología de la preeclampsia, resaltamos que no existe hasta el momento estudios relacionados a la sobre estimulación del eje neuroendocrino en un modelo de preeclampsia experimental.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto estrés por restricción, sobre la relación de factores angiogénico/antiangiogénico circulantes (s-FLT-1/PLGF) y su posible asociación con preeclampsia experimental?

JUSTIFICACIÓN

Actualmente los factores de estrés de tipo psicológico más comunes en el ser humano son: el desempleo, la pobreza y la separación matrimonial, resultando enfermedades crónicas que disminuyen la calidad y esperanza de vida de las personas. Al ser un problema de salud pública y con tendencia a incrementar, nace el interés de investigar una estrategia para detener las complicaciones causadas por dicha condición.

El estrés psicológico se encuentra dentro de las principales fuentes de producción de las hormonas del estrés, se tiene evidencia que los glucocorticoides son secretados por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y generan disfunción endotelial.⁶⁰ Respecto a la disfunción endotelial, por demás presente en la preeclampsia, se ha vinculado con un desequilibrio en la relación de factores antiangiogénicos/angiogénicos sFLT1/PLFG (factor similar a tirosina cinasa 1/factor de crecimiento placentario). Estos biomarcadores, aunque no patognomónicos de la enfermedad, podrían ser un claro indicador de las respuestas vasomotoras y el riesgo cardiovascular durante la preeclampsia y de las respuestas al tratamiento.

En este sentido la posible vinculación del estrés psicológico mediado por el cortisol en los humanos y corticosterona en los roedores con la disfunción endotelial, podría ser un factor pronóstico de respuestas vasomotoras locales y sistémicas, que podrían traducirse en que dicho estrés psicológico podría generar un desequilibrio en la transducción de señales angiogénicas en la preeclampsia.

El presente estudio, tuvo la finalidad de correlacionar el sistema neuroendocrino sobre los efectos vasomotores del endotelio que se cree que es la base dentro de la fisiopatología de la preeclampsia.

HIPÓTESIS

Si el incremento en la secreción de glucocorticoides se asocia con disfunción endotelial y un desbalance de factores relacionados a preeclampsia, entonces el equilibrio de los factores angiogénico/antiangiogénico circulantes (PLGF/sFLT-1), se verán alterados bajo condiciones de estrés por restricción.

OBJETIVO GENERAL

Correlacionar en los grupos de estudio, los niveles de la hormona del estrés (corticosterona) con relación a los factores angiogénicos-antiangiogénicos (s-FLT-1/PLGF) respectivamente, como posible predictor de disfunción endotelial.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- En ratones en gestación, inducir estrés crónico por restricción de movimiento y documentar la cinética de peso durante el estudio
- En muestras plasmáticas de los grupos experimentales, determinar los niveles de los biomarcadores angiogénicos-antiangiogénicos (s-FLT-1/PLGF) mediante Inmunoensayo Enzimático.
- En muestras plasmáticas de los grupos de investigación, determinar los niveles de la hormona del estrés psicológico (corticosterona) mediante Inmunoensayo enzimático.
- En los grupos de estudio, establecer la relación de la hormona del estrés (corticosterona) con disfunción endotelial mediante biomarcadores angiogénicos-antiangiogénicos (s-FLT-1/PLGF).

METODOLOGIA

Este protocolo de investigación estará sujeto bajo aprobación por las normas bioéticas vigentes de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, la norma oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999 y la guía internacional para el uso y cuidado del laboratorio animal 0020-2010.

MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio: Ensayo experimental aleatorizado

Criterios de inclusión: Ratones cd-1 hembras de 9 a 10 semanas de edad, entre 30 y 35 gramos de peso.

Criterios de exclusión: Ratones cd-1 hembras que no cumplan con el peso, la edad, horarios de estrés y días de gestación

Unidad de muestreo: Con un total de 12 ratones por cada uno de los siguientes grupos:

1. Grupo control sano bajo condiciones de gestación normal.
2. Grupo en gestación sometido a estrés por restricción de movimiento desde el día 7mo al 18vo de gestación.

Modelo de inducción de estrés:

La generación de estrés crónico se realizará mediante restricción de movimiento, colocando al ratón durante 3 horas consecutivas en un contenedor cilíndrico de acrílico cumpliendo con las necesidades gestacionales, el cual conto con una adecuada ventilación y evito el movimiento rotacional, efectuado entre el día sexto y 18vo día de gestación.

Determinación de la cinética de peso:

Se determinará el peso de los ratones cada tercer día, utilizando una báscula. Los pesos fueron registrados del día 6 al día 18 de gestación en el ratón, dado la similitud en ganancia de peso entre el día 6 al día 9.

Del peso total se discriminó el peso de los fetos, de placentas, líquido amniótico y muestras de sangre para tener la representación real de peso corporal ganado por cada animal.

Determinación de glucosa periférica:

Se midió la glucosa periférica en ratones con al menos 4 horas previas de ayuno, en el día 18 de gestación y previo a realizar la eutanasia de los animales. Mediante tiras reactivas y equipo para glucometría de roedores (AlphaTrack2).

Eutanasia de los animales:

Al término de la experimentación, los animales serán sacrificados mediante cámara de CO₂ a razón de 2 L/min. Posteriormente se realizará exanguinación mediante punción cardiaca directa con jeringa de insulina. Después la muestra será centrifugada a 2500 rpm durante 10 minutos, será colectado, alicutado y almacenado en ultracongelador -70°C.

Determinación de indicadores metabólicos:

En muestras de plasma de los grupos de estudio, se determinara por Inmunoensayo Enzimático ELISA por duplicado los niveles de:

- 1. Factor antiangiogénico:** Molécula soluble parecida a tirosina cinasa 1, en sus siglas: *s-FLT-1*.
- 2. Factor angiogénico:** Factor de crecimiento placentario en sus siglas: PLGF.
- 3. Hormona del estrés derivada del eje HPA:** Corticosterona plasmática

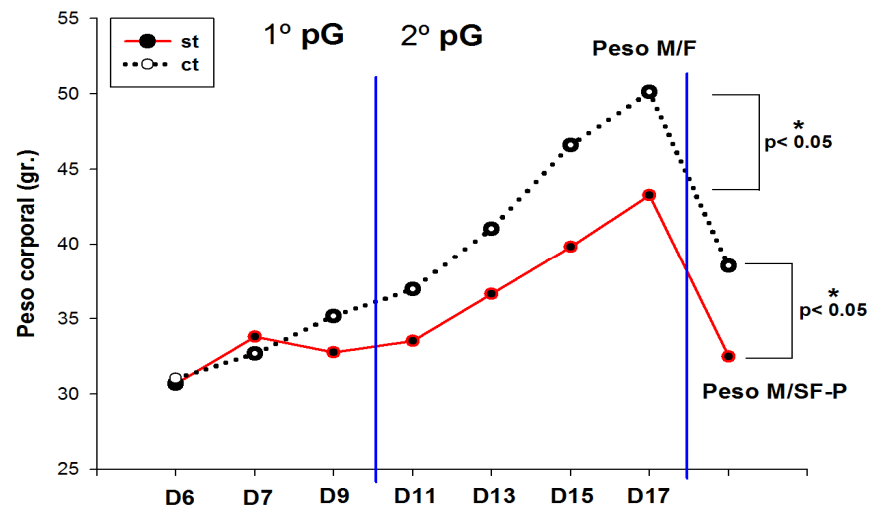
Análisis estadístico

Todos los datos fueron graficados mediante el Software Sigma Plot 10.0 y se graficaron mediante Sigma STAT 3.5. En los parámetros estadísticos se realizó comparación de análisis de varianza mediante Anova de una vía.

RESULTADOS

GRÁFICA DE CINÉTICA DE PESO

En cuanto a la cinética de peso, los ratones controles en gestación presentaron un incremento gradual del peso corporal la cual se incremento exponencialmente a partir de la segunda mitad del embarazo (Figura 1: 2° pG). Sin embargo los ratones sometidos a estrés por restricción,

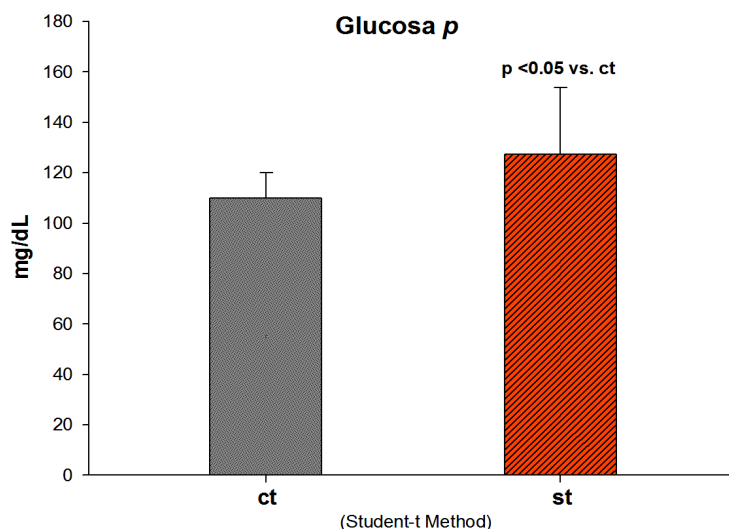


Grafica 1.- Cinética de peso corporal. La grafica compara la cinética de peso del grupo control respecto al grupo de estrés desde el día 6 (D6) al día 18 (D18) de gestación. Simbología, gr: gramos, st: grupo sometido a estrés, ct: grupo control, 1° pG: Primer periodo gestacional (Línea azul-D10), 2° pG: Segundo periodo gestacional (Línea azul-D18), Peso M/F: Peso corporal de la madre en gestación (Madre-Feto), Peso M/SF: Peso corporal de la madre restando en peso total de los fetos. Existe una misma tendencia de ganancia de peso en ambos grupos de estudio del día 6 al día 9. A partir del día 10 hasta el día 18, se observaron diferencias en ganancia de peso del grupo control respecto al grupo en estrés, tanto el peso corporal sumado con los pesos fetales como lo restado de los pesos fetales, existe una diferencia significativa en la ganancia de peso total del grupo control. Se observa una diferencia clara de pérdida de peso por parte de los

grupos de estrés por restricción respecto a los grupos control. (Prueba estadística t-Student)

GLUCOSA PERIFERICA

En cuanto a la concentración de glucosa periférica, el grupo estrés presentó incremento significativo en los niveles de glucosa, respecto al grupo no estresado.

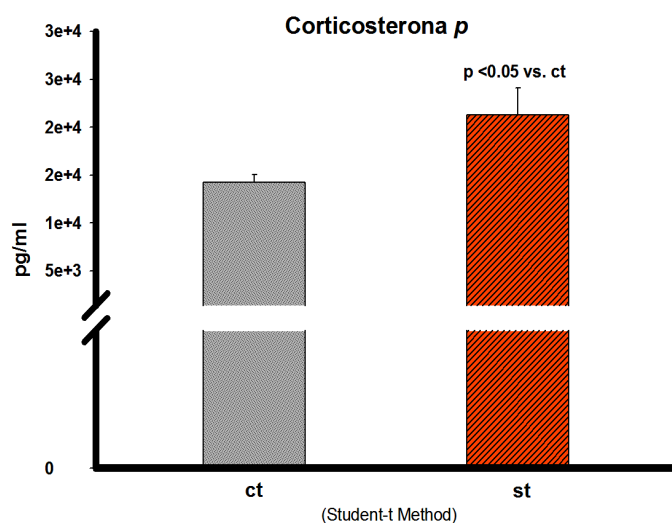


Grafica 2.-Niveles de glucosa periférica. La grafica compara los niveles de la glucosa plasmática capilar entre el grupo de estrés por restricción respecto al grupo control. Simbología, Glucosa p: Glucosa periférica, mg/dl: miligramos sobre decilitros, ct: grupo control, st: grupo sometido a estrés.

El análisis mostró diferencias significativas entre el grupo en estudio con aumento significativo de los niveles plasmáticos de glucosa en comparación con los valores plasmáticos del grupo control. (Prueba estadística t-Student)

NIVELES DE CORTICOESTERONA

Correspondiente a la concentración de corticosterona plasmática, el grupo estrés presentó incremento significativo en la concentración de corticosterona comparado con el grupo control.

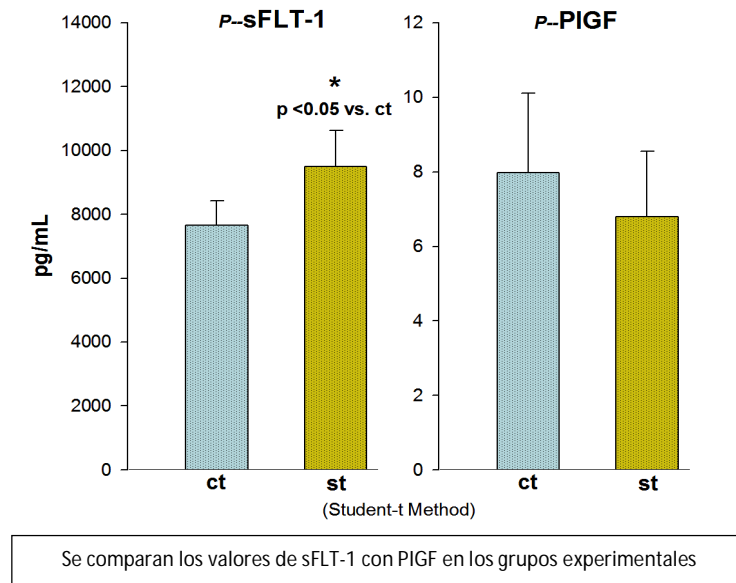


Grafica 3.- Corticosterona plasmática. La grafica compara los niveles de corticosterona entre el grupo de estrés por restricción respecto al grupo control. Simbología, Corticosterona p: Corticosterona periférica, pg/ml: picogramos sobre mililitros, ct: grupo control, st: grupo sometido a estrés.

El análisis mostró diferencias significativas entre el grupo de estrés con aumento significativo de los niveles plasmáticos de corticosterona en comparación con los valores plasmáticos del grupo control. (Prueba estadística t-Student)

RELACIÓN DE LOS FACTORES ANGIOGÉNICO/ANGIANGIOGÉNICO sFLT-1/PLGF

Por lo que corresponde a la concentración de marcadores angiogénico-antiangiogénico, el grupo estrés presentó una mayor concentración del factor soluble parecido a tirocina cinasa 1 y una disminución del factor de crecimiento placentario a diferencia del grupo control.



Grafica 4.- Gráfica de sFLT-1/PLGF. La grafica compara los niveles del factor angiogénico-antiangiogénico del factor de crecimiento placentario con los niveles del factor soluble del receptor parecido a tirocina cinasa 1 correspondientemente. Simbología, p-sFLT-1: concentración plasmática del factor soluble parecido a tirocina cinasa 1, p-PIGF: concentración plasmática del factor de crecimiento placentario, pg/ml: picogramos sobre mililitros, ct: grupo control, st: grupo sometido a estrés.

El análisis mostró diferencias significativas entre el grupo estrés con aumento significativo de los niveles plasmáticos de sFLT-1 respecto al grupo control. El grupo con estrés mostró una disminución significativa del factor de

crecimiento placentario con respecto al grupo control. (Prueba estadística t-Student)

Resultados adicionales

El estrés crónico previo al periodo de implantación disminuyo la viabilidad de la gestación.

Se sabe que el periodo gestacional en el roedor es de 21+2 días posterior a la fecundación y que la implantación ocurre a partir del 4.5 días post fecundación. Se tiene la evidencia en estudios donde emplean frío con la finalidad de inducir preeclampsia en ratas que inician a partir del día 5 post fecundación y que no reportan la resolución de gestación en ratas. Sabemos que el modelo estrés por restricción es bien estudiado por estimular al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con la producción de corticoides corticosterona en el roedor, este metabolito tiene la capacidad de actuar a nivel endotelial alterando su funcionalidad, por lo que al estimular al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal antes de la implantación genera disfunción en las arterias espirales basales generando un ambiente hostil para el citotrofoblasto, aunque esto debe comprobarse con estudios histopatológicos. Se ha reportado que la exposición de ratas en gestación al frío genera aumento de la presión sanguínea, del metabolismo, y de la concentración de catecolaminas en el plasma.¹²² El estrés por frío sobreestimulado activa al sistema nervioso simpático evidenciado por el incremento en la concentración de plasmas y orina de catecolaminas.¹²³

El estrés crónico, no ocasionó cambios morfológicos macroscópicos en el feto.

El ambiente prenatal puede ser adversamente afectado por sustancias (drogas, nicotina, alcohol), infecciones, mala alimentación y estrés psicológico. Tales factores podrían adversamente afectar una gamma de mecanismos, incluyendo hormonas del estrés (glucocorticoides), que causan alteración fetal en su crecimiento y desarrollo con cambios estructurales y funcionales permanentes. Se ha comprobado que estas hormonas generan la alteración en el comportamiento y entorno social.¹²⁴⁻¹²⁵⁻¹²⁶ La exposición del estrés por restricción en periodo

prenatal durante los días 15 al 21 de la rata genera decremento de sinapsis hipocampal, decremento en la proliferación celular del giro dentado, reducción de gránulos neuronales y decremento de la neurogenesis hipocampal.¹²⁷ Con lo que corresponde a nuestra evidencia morfológica macroscópica, es importante contemplar que no hubo diferencias significativas del perímetro biparietal de ambos grupos, no se apreciaron mal formaciones en miembros superiores ni inferiores ni en axis, pero es necesario realizar cortes histopatológicos para evidenciar microscópicamente alguna malformación.

DISCUSIONES

El estrés crónico por restricción de movimiento, provoca pérdida de peso.

El modelo restricción de movimiento (3 horas consecutivas cada 3 días) causa temporalmente hipofagia, y cuando el estímulo es crónico causa la pérdida de peso en las ratas.¹²⁸ La pérdida de peso es dependiente del incremento agudo del factor liberador de corticotropina.¹²⁹ La activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el sistema nervioso simpático y el sistema serotoninérgico, todos estos sistemas tienen el potencial de inhibir la ingesta de comida y la disminución de peso, pero ninguno de ellos es activado significativamente durante horas o días después de exponerlo crónicamente.¹³⁰ Numerosos estudios en roedores y primates sugieren que el estrés prenatal o la administración de la dexametasona reduce el peso del nacimiento debido a que predispone a la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y reduce células B pancreáticas especialmente cuando son expuestas a una dieta alta en lípidos.¹³¹ De cualquier manera el efecto del estrés sobre el balance de energía probablemente involucra interacciones entre múltiples sistemas.

La cepa de ratones cd-1 es un modelo viable para analizar la disfunción endotelial Preeclampsia.

Un modelo ideal animal para esta enfermedad debe exhibir todos los síntomas vistos en la mujer con preeclampsia, incluyendo hipertensión, proteinuria, disfunción endotelial y desbalance de los factores angiogénicos, todo ello surge secundariamente por la pobre invasión trofoblástica y la resolución placentaria.¹³² Los roedores comparten con los humanos la placenta hemocorial, ya que sus placentas muestran una invasión tanto intersticial como endovascular tal como el remodelado de las arterias espirales maternas.¹³³ Con la cepa cd-1 hemos evidenciado la alteración y diferencia en las concentraciones de los marcadores angiogénico-antiangiogénico (PLGF/sFLT-e correspondientemente). Se sabe que la sobre expresión del factor sFLT-1 en ratas y roedores en gestación¹³⁴ es suficiente para saber que existe hipertensión, proteinuria y daño renal

característico en la preeclampsia.¹³³ Aunque el efecto de sFLT-1 no es dependiente del embarazo ya que también se encuentra en roedores hipertensos sin gestación.¹²⁴ Se ha evidenciado que la administración de sFLT-1 en ratas induce albuminuria, hipertensión y endoteliosis glomerular, por antagonizar al factor de crecimiento vascular VEGF y al factor de crecimiento placentario PIGF que inducen disfunción endotelial. Por lo que las concentraciones de VEGF y PIGF disminuyen y aumentan las concentraciones del sFLT-1.¹²⁴ Tal como en nuestros resultados ante estrés por restricción.

Simultáneamente al insertar vectores víricos, por ejemplo adenovirus que codifican sFLT-1 en ratas en gestación, se produce severa hipertensión, proteinuria, elevación de las enzimas hepáticas. En este caso, al momento la rata se ha considerado el modelo más efectivo para el estudio de Preeclampsia. Los resultados de este modelo se han extrapolado eficientemente al comportamiento de esta patología en humanos, sin embargo aún se requieren más estudios en los mecanismos involucrados.¹³⁵

El estrés crónico por restricción de movimiento, provoca el aumento de glucosa periférica y corticosterona.

Los niveles de corticosteroides séricos durante el embarazo son el resultado del incremento de la secreción y de la alteración en el metabolismo de estas hormonas, se sabe que estas hormonas son generadas por la glándula adrenal, el ovario y la placenta pero se desconoce su mecanismo y relación.¹³⁶ El principal metabolito corticoide del ser humano es el cortisol y en el roedor es la cortocosterona. Se entiende que el incremento agudo de corticosterona en plasma durante los primeros 10 días posteriores a la implantación en el roedor y la disminución de los niveles plasmáticos de corticosterona posteriores a la segunda mitad de la gestación, podría sugerir que la placenta es la principal fuente de corticoides en el embarazo.¹³⁷ El estrés prenatal en animales genera altos niveles de corticosterona y disminución de los receptores de los glucocorticoides en el hipocampo, que ante una hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por

agentes estresantes genera una alta producción corticosterona plasmática por alteración de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.¹³⁸

En cuanto al comportamiento glucémico de los ratones no diabéticos, los animales estresados mostraron un mayor incremento, lo que se correlaciona con los efectos que tienen los corticoides sobre el metabolismo glucémico. Se sabe que estas hormonas como el cortisol o su análogo corticosterona en roedores, pueden elevar la glucosa mediante gluconeogénesis y/o glucogenólisis. Por otro lado, los corticoides desregulan las hormonas que contrarrestan la hiperglucemia como insulina. En general, la redistribución de componentes energéticos, son respuestas homeostáticas indispensables y propias del estrés fisiológico. Se requieren para satisfacer las necesidades energéticas de los órganos de mayor demanda y para mantener el estado de alerta, que es necesario para luchar o huir ante una amenaza.¹²⁷

Ante esto, se sabe que la hiperglucemia por sí sola, tiene efectos directos sobre la actividad del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal, ya que puede regular la expresión del gen POMC, para la producción de ACTH adenohipofisiaria.¹³⁹

El factor de crecimiento placentario (PIGF) y del factor parecido a tirosina Kinasa 1 (sFLT-1) se consideran biomarcadores de disfunción endotelial durante la Preeclampsia.

El factor de crecimiento vascular (VEGF) representa una familia de factores de crecimiento involucrados en la angiogénesis y en la vasculogénesis. Esta familia consiste en al menos 7 miembros: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PIGF y svVEGF. Todos los miembros excepto VEGF-E y svVEGF son encontrados en el genoma humano.¹⁴⁰ La estructura del PIGF es altamente homóloga con VEGF-A que contiene un dominio 53% similar al dominio VEGF del genoma, a pesar de estar similitud sus propiedades son diferentes, existen 4 isoformas del PIGF que se enlazan a los receptores de membrana vasculares con el ligando KDR/Fik-1.¹⁴¹ Recientemente se han evidenciado diferentes isoformas del sFLT-1 producidas por la placenta,¹⁴² una de ellas es la isoforma sFLT-1 – 14

que solo es expresada en los humanos y primates, estas estructuras son generadas por la placenta ante condiciones de hipoxia.¹⁴³

El incremento de los niveles séricos de sFLT-1 inicia 5 semanas antes de manifestarse la preeclampsia, en la clínica las cantidades séricas de sFLT-1 en una mujer con preeclampsia alcanza 4382 pg/ml respecto a un embarazo normal con 1643 pg/ml por lo que se ha considerado como un predictor de la preeclampsia. Estas observaciones sugieren que sFLT-1 podría jugar un importante papel en la patogénesis de la preeclampsia neutralizando al VEGF y PIGF.¹²⁶ Por lo que compete analizar la isoforma, la concentración, y el periodo de medición para sumar la explicación del desequilibrio de los factores angiogénicos-antiangiogénicos clásicos de la preeclampsia.

La preeclampsia es una patología que solo ocurre en la presencia de placenta o de mola hidatiforme y remite drásticamente después del alumbramiento postparto.¹⁴⁴

El estrés crónico por restricción de movimiento, provoco disminución del factor de crecimiento placentario y aumento del factor parecido a tirocina cinasa 1 respecto al grupo control.

Se tiene la evidencia que el estrés mental crónico siempre deteriora la función endotelial en experimentos en humanos y en animales. Las hormonas del estrés tal como los glucocorticoides como las citocinas proinflamatorias y la endotelina son liberadas ante el estrés mental generando disfunción endotelial probablemente por la desregulación de la expresión de la enzima oxido sintetasa, su inactivación y pérdida de la función del óxido nítrico así como su degradación, ambos generan vasoconstricción

Por otro lado durante el estrés, las respuestas vasomotoras por el efecto no genómico de los glucocorticoides y el efecto vasoconstrictor de las catecolaminas podrían generar desprendimiento de moléculas propias del endotelio como lo son la homocisteína, TNF-alfa, Fas ligando, anticuerpos antifosfolípidos, neurokinina B y propias del endotelio placentario como lo son s-FLT1 y PIGF, lo que permitiría el incremento del factor soluble parecido a tirocina cinasa 1 en plasma.

El incremento circulatorio de s-FLT1 en pacientes con preeclampsia está asociado con el decremento de los niveles del factor de crecimiento placentario, adicionalmente en un experimento con ratas s-FLT1 ha demostrado su actividad sobre la relajación de la microvasculatura arterial renal, inhibiendo la producción de óxido nítrico y prostaciclina vasodilatadora causando hipertensión arterial, la proteinuria es generada por que daña la reparación de los capilares glomerulares y en conjunto resulta la endoteliosis glomerular. Estas observaciones sugieren que el exceso circulatorio de sFLT1 contribuye a la patogénesis de la preeclampsia y que el efecto de los glucocorticoides sobre el endotelio placentario es el causante de la preeclampsia en el modelo murino.

CONCLUSIONES

Primero nuestros resultados apoyan lo que hace muchos años Selye y Walter Cannon mencionaron, el eje neuroendocrino es un importante efector del estrés y su activación tiene la capacidad de generar la triada patológica descubierta por Selye, salvo lo que indico en el apartado de la discusión.

Segundo respecto el estrés psicológico mediado por un modelo de restricción de movimiento en el ratón, activa de manera eficiente al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal evidenciado por la diferencia significativa de corticosterona y glucosa plasmática del grupo en estudio respecto al grupo control ($p < 0.05$ vs $ct 2e+4$ pg/dl).

Tercero la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por estrés por restricción, origina cambios significativos entre PIGF y sFLT-1, este desbalance entre marcadores angiogénico-antiangiogénico comprueba que los glucocorticoides son causantes de disfunción endotelial y contribuyentes de la fisiopatología de la preeclampsia.

Cuarto los cambios importantes en los niveles plasmáticos de glucosa y corticosterona y en la cinética de pérdida de peso durante la gestación, podrían deberse a la acción de los glucocorticoides, sin embargo no se descarta la participación del eje Simpático-Medular-Central.

Quinto los resultados podrían apoyar el uso de modelos de preeclampsia experimental empleando ratón cepa cd-1, esto podría ser un gran aporte para la investigación básica considerando por un lado las ventajas de sustento económico y por el otro, la viabilidad en calidad y cantidad de las muestras en estudio para el análisis de los resultados.

APARTADO SOBRE PERSPECTIVAS Sexto los marcadores pendientes de analizar, indicaran si el ratón es un candidato adecuado para manifestar todos los indicadores clásicos que hasta la fecha la preeclampsia presenta. Por otro lado es posible que solo se trate de una respuesta modelo dependiente, asociada a indicadores clásicos de la preeclampsia (Proteínas solubles, proteinuria, Hipertensión Arterial). Los cuales están pendientes por determinar.

Séptimo sumando a los cambios que se presentan en las concentraciones de los marcadores angiogénico-antiangiogénico con las concentraciones normales que presenta el grupo control sin gestación, se puede concluir que normalmente existe una diversidad y dinámica endotelial gestacional, y que de manera momentánea por un lado existe una susceptibilidad endotelial como un umbral en cada organismo y por el otro lado existe una comunicación endotelial con funciones endocrinas. Esta propuesta tiene que sustentarse en estudios histológicos, metabólicos y fisiológicos, un proyecto que probablemente algún día pudiera realizarse.

Octavo después de hacer experimentos de investigación con el estrés NO **PRIMERA PERSONA puedo definir** al estrés como una situación dañina propia de cada célula distinta a sus funciones fisiológicas globales y que da la pauta para descubrir nuevas funciones celulares. Sin embargo, pueden integrarse nuevas investigaciones con fundamento global celular, con la finalidad de evidenciar el efecto del estrés y su definición.

Noveno el exceso circulatorio de sFLT1 contribuye a la patogénesis de la preeclampsia, por lo que el efecto de los glucocorticoides sobre el endotelio placentario es el causante de la preeclampsia en el modelo murino

BIBLIOGRAFÍA

1. González Merlo J, Laila Vincens J, Fabre González E, González Bosquet E, Obstetricia- Embarazo normal-Gametogenesis fecundación e implantación, Elsevier, 5:69-82.
2. González Merlo J, Laila Vincens J, Fabre González E, González Bosquet E, Obstetricia- Embarazo normal-Gametogenesis fecundación e implantación-desarrollo y estructura de la placenta membranas ovulares y líquido amniótico, Elsevier, 5:69-91
3. Tuchmann Duplessis H, Embriología, Barcelona: Toray y Masson, 1968.
4. Hamilton WJ, Boyd JD, Trophoblast in human utero-placental arteries. Nature 1966;212:906-908
5. Phychoyos A, Uterine receptivity for nidation, Ann N Y Acad Sci, 1986;476:36.
6. Vanrell JA, Simon C, Gametogénesis. Espermiomigración, fecundación e implantación. En: Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P, eds. Fertilidad y esterilidad humana, Masson, 1991;2:37-50.
7. Strickland S, Richards WG, Invasion of trophoblasts, Cell, 1992;71:355-357.
8. Assali NS, Dilts PV, Pentil AA, Kirshbaum TH, Gross SJ, Physiology of the placenta. En: Assali NS, ed. Biology of gestation-The maternal organism, New York, 1963;1.
9. Carrera JM, Doppler en obstetricia, hemodinamia perinatal,, Barcelona, 1992.
10. Luis. H. A, Pedro A. G, Manuel A. R, Carlos C. D, Jesús E., Santiago L. P, Fisiología renal del embarazo-Riñón y embarazo, Nefrología Clínica, Universidad Autónoma Madrid España, panamericana, 5:657.
11. Leslie Myatt, Role of placenta in preeclampsia, Endocrine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati, Springer, 2002(19);103-111.
12. Pötgens A. J, Schmitz U, Bose P, Versmold A, Kaufmann P, Frank H. G, Mechanisms of syncytial fusion: A review, Placenta, Department of Anatomy, University of Technology, Aachen, Germany, 2002(23);S107-S113.

13. 35- James C. C, Haruo N, David C. N, David G. S, Erica D. W, Braching morphogenesis during development of placental villi, *Differentiation*, Elsevier, 2006;74(7):393-401.
14. Rosario G. X, Toshihiro K, Michael J. S, Maternal hipoxia activates endovascular trophoblast cell invasion, *Developmental Biology*, Elsevier, 2008;314:362-375.
15. Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. *Placenta* 2005; 26. Supplement A, *Trophoblast Research*; 19-25.
16. David W. L, Ei T, Laurie A. A, Henryk F. U, Carol M. W, Robert P. M, Nancy M. S, A second form of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), *Society Endocrine*, Oxford academic, 1997(12);5618-5629.
17. Benirschke K, Synthesis in vitro of steroids human fetal adrenal gland slices, *J Biol Chem*, 1959;234:1085-1089.
18. Clifton VL, Read MA, Leitch IM, Giles WB, Boura AL, Robison PJ, Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal.placental circulation, Involvement of the nitric oxide-cyclic guanosine 3',5' monophosphate-mediated pathway, *J clin Endocrinol Metab*, 1995;80:2888-2893.
19. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG, Effects of lutectomy and progesterone replacement in early pregnant patients, *Am J Obstet Gyneco*, 1973;115:759-765.
20. Keresztes P, Ayer JW, Menon KM, Romani T, Comparison of peripheral, uterine and cord estrogen and progesterone levels in laboring and non-laboring women at term, *J Reprod Med*, 1988;33:691-694.
21. Sun K, Yang K, Challis JRG, Differential expression of 11B-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta and fetal membranes, *J Clin Endocrinol Metab*, 1997;82:300-305.
22. Serrano Garcia Ma. (2009). Papel de la placenta en el desarrollo fetal y en la salud del adulto. *revista de salamanca, facultad de medicina*.5. p. 169-203.
23. Lever JCW. Cases of puerperal convulsions, with remarks. *Guy's Hosp Rep* 1843; 1 (2nd ser.): 495–517.

24. Rayer P. *Traite´ des Maladies des Reins et des Alterations Secretion Urinaire* (3 vols.). JB Baillie´ re: Paris, 1839–1841.
25. Cook H, Briggs J. Clinical observations on blood pressure. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1903; 11: 451–455
26. José Pacheco (2006). Preeclampsia/eclampsia: reto para el ginecoobstetra. *Acta Peruana, Colegio Médico del Perú.* 23(002). p.100-111.
27. Duarte Mote, Jesús, Espinosa López, Rogelio F., Díaz Meza, Salvador, Sánchez Rojas, Graciela, Lee Eng Castro, Víctor Enrique, Díaz Cruz, Itzel Alejandra. (2008) Preeclampsia y desequilibrio del estado óxido-reducción. Papel de los antioxidants. *Med Int Mex.* 24(6). p.407-413.
28. Fred M. O, Sergio C. L, Jesús M. F, Aurelio G. B, Everardo Q. C, Factores de riesgo asociados con preeclampsia: estudio de casos y controles, *Ginecol Obstet Mex,* 2010;78(3):153-159.
29. Keizo Kanasaki and Raghu Kalluri, The biology of preeclampsia, *International Society of Nephrology,* 2009;76:831-837.
30. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994; 266: 1508–1518.
31. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99: 2139–2151.
32. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N et al. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol* 2003; 162: 115–125.
33. Brosens I, Dixon H. G, Robertson W. B, Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed, *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology,* 1977;84:656-663.
34. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 669–674.
35. T. Yee Khong, Placental vascular development and neonatal outcome, *Seminars in Neonatology, Elsevier,* 2004;4:255-263.

36. Yam Z, Valérie B, Kui-Tzu F, Michael M, Susan J. F, Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C, *Developmental Biology*, Elsevier, 2003;263:114-125.
37. Caroline H. D, Clifford L, Kee-Hak L, Marilyn L. F, Michael T. M, Mary J, Yan Z, Susan K, Susan J. F, Integrin switching regulates normal trophoblast invasion, University of California San Francisco, USA, 1994;120:3557-3666.
38. Yan Z, Valérie B, Kui-Tzu F, Michael M, Susan J. F, Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C, *Developmental Biology*, 2003;263:114-125.
39. Reynolds L, Redmer A, Angiogenesis in the placenta, *Biology of Reproduction*, 2001;64:1033-1040.
40. Carlos B. V, José M. C, Armando M. S, Jorge G. D, Manuel D. Jesús B. G, Preeclampsia: una nueva teoría para un viejo problema, *Revista de la asociación Mexicana de medicina crítica y terapia intensiva*, Vol XXII, Núm. 2 2008 pp, 99-104
41. Piia V, Katja-Anneli W, Eija T, Ulf-Håkan S, Henrik A, Erja H, Patrik F, Olavi Y, Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation, *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, Oxford academic, 2006;91(1):180-184.
42. Venkatesha S, Mourad T, Chun L, Jun-ichi H, Tadanori M, Yeon M. K, Yuval B, Kee-Hak L, Hai-Tao Y, Towia A. L, Issac E. S, Drucilla R, Patricia A. D, Franklin H. E, Frank W. S, Roberto R, Vikas P. S, Michelle L and Kuramanchi S. A, Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia, *Nature Medicine* 2006;12:642-649.
43. Maynard S. E, Min J. Y, Merchan J, Lim K. H, Li J, Mondal S, Libermann T. A, Morgan J. P, Sellke F. W, Stillman I. E, Epstein F. H, Sukhatme V. P, Karumanchi S. A, Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, 2003;111(5):649-658.
- 44.

45. Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. *Pflugers Arch.* 2011 462: 779-94.
46. Redam C. W, Sargent I. L, Preeclampsia and the systemic inflammatory response, Department of Obstetrics Medicine, University of Oxford, UK, *Science*, 2004;24:565-570
47. Redam C. W, Sargent I. L, Latest advances in understanding preeclampsia, Nuffield Department of Obstetrics, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, *Science*, 2005;308:1592-1594
48. Pierre Y. R, Gustaaf D, Gerard C, Thomas C. H, Audrey S, Epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia – a statement after twelve years of workshops, *Journal of Reproductive Immunology*, Elsevier, 2011;89:104-117.
49. Agustin C. A, Anayeli R. B, Ana K. G, Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Elsevier, 2007;196:297-308.
50. Keizo Kanasaki and Raghu Kalluri, The biology of preeclampsia, *International Society of Nephrology*, 2009;76:831-837.
51. Berg D, Sonsalla R, Kuss E. Concentrations of 2-methoxyoestrogens in human serum measured by a heterologous immunoassay with an ¹²⁵I-labelled ligand. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 103: 282–288.
52. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia *Science* 2005; 308: 1592–1594.
53. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H et al. Deficiency in catechol O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with preeclampsia. *Nature* 2008; 453: 1117–1121
54. Barnea ER, MacLusky NJ, DeCherney AH et al. Catechol-o-methyltransferase activity in the human term placenta. *Am J Perinatol* 1988; 5:121–127.
55. Gui Y, Zheng XL, Zheng J et al. Inhibition of rat aortic smooth muscle contraction by 2-methoxyestradiol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295: H1935–H1942.

56. Cincotta R. B, Brennecke S. P, family history of pre-clampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 1998;60:23-27.
57. Augusta M. A, Gustaaf A. D, Gerard P, Jan G. A, Leo P. K, Reynir Arngrimsson, Searching for preeclampsia genes: the current position, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2002;105:94-113
58. Henrik U. I, Lars R, Lorentz M. I, Lie R. T, Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh USA, 2001;323:1213.
59. Chelbi S. T, Vaiman D, Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia, *Molecular and Cellular Endocrinology*, Elsevier-French, 2008;282:120-129.
60. Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. *Pflugers Arch*. 2011 462: 779-94.
61. Lin H, Decuypere E, Buyse J. Oxidative stress induced by corticosterone administration in broiler chickens (*Gallus gallus domesticus*) 1. Chronic exposure. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2004; 139: 737-44
62. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2008; 7: 209-13.
63. Kyung Bong Koh, Young-Joon Lee, Keyng Min Beyn, Sang Hee Chu, Duck Man Kim and Won Youl Seo. Effects of high and low stress on proinflammatory and antiinflammatory cytokines. *Psychophysiology* 2012; 49, 1290–1297
64. Luis. H. A, Pedro A. G, Manuel A. R, Carlos C. D, Jesús E., Santiago L. P, Homeostasis de la presión arterial-Hipertensión arterial, *Nefrología Clínica, Universidad Autónoma Madrid España, panamericana*, 5:199-215.
65. Luis. H. A, Pedro A. G, Manuel A. R, Carlos C. D, Jesús E., Santiago L. P, Patogenia de la hipertensión arterial-Hipertensión arterial, *Nefrología Clínica, Universidad Autónoma Madrid España, panamericana*, 5;3:222-226.

66. Luis. H. A, Pedro A. G, Manuel A. R, Carlos C. D, Jesús E., Santiago L. P, Nefrología Clínica, Universidad Autónoma Madrid España, panamericana, 3: 663-664.
67. González Merlo J, Laila Vincens J, Fabre González E, González Bosquet E, Obstetricia- Efectos adversos de los agentes terapéuticos y diagnosticos durante el embarazo-Estados hipertensivos en el embarazo, Elsevier, 5:499.
68. González Merlo J, Laila Vincens J, Fabre González E, González Bosquet E, Obstetricia- Efectos adversos de los agentes terapéuticos y diagnosticos durante el embarazo-Estados hipertensivos en el embarazo, Elsevier, 5:501.
- 69.
70. Mongensen C. E, Jordan J. C, John T. H, Jerome P. K, Nicolaos E. M, Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy, Kindey International, 13; 1987:673-689.
71. Viberti G. C, Mogensen C. E, Keane W. F, Bennett P. H, Striker G. E, Jerums G, Parving H. H, Passa P, Steffes M. W, Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria, The lancet, 1995;346:1080-1094.
72. McCance D. R, Traub A. I, Harley M. G, Madden D. R, Kennedy L, Urinary albumin excretion in diabetic pregnancy, Springer, 1989;32:236-239.
73. Fauvel J. P, Hadj-Alissa A, Laville M, Fadat G, Labeeuw M, Zech P, Pozet N, Microalbuminuria in Normotensives with Genetic Risk of Hypertension, Nephron 1991;57:375-376.
74. Coxe, R. Rosandich, R. Proteinuria during the 24-hour period following exercise. J Appl Physiol. 1960; 15:592-594.
75. Poortmans, J. Postexercsie proteinuria in humans. JAMA. 1985; 253: 236-240.
76. Lindheimer, M. Katz, A. The kidney and hypertension in pregnancy. In: Brenner, B. Rector, F. editors. The kidney. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders C.; 1991. p.1551 – 1595.
77. Gordon, M. Maternal physiology in pregnancy. In: Gabbe, S. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002: p.63 – 92.
78. Reuben, D. Watchel, T. Brown, P. Transient proteinuria in emergency medical admissions. N Engl J Med. 1982; 306: 1031-1033.

79. Carlos E. G, Fernando Z. S, Guido U. M, Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada, acta Médica costarricense, 2007;89:86
80. Houser MT, Jahn MF, Kobayashi A, Walburn J. Assessment of urinary protein excretion in the adolescent: Effect of body position and exercise. *J Pediatr* 1986;109:556–61.
81. Tryggvason, K. Pettersson, E. Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. *J Intern Med.* 2003; 254:216-224.
82. Carroll, M. Temte, J. Proteinuria in Adults: A diagnostic approach. *American Family Physician.* 2000; 62: 1333-1341.
83. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356.
84. D'Amico, G. Bazzi, C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63: 809 – 825.
85. Krasper, D. Braunwald, E. Fauci, A. Hauser, S. Longo, D. Jameson, L. *Principles of Internal Medicine.* 16th ed. 2004. McGraw-Hill Professional
86. Carlos E. G, Fernando Z. S, Guido U. M, Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada, acta Médica costarricense, 2007;89:83-88
87. Selye H, 1974, *Stress without distress*, New York: New York American Library
88. Selye H, A syndrome produced by diverse noxious agents, *Nature*, 1936;138:32
89. Cannon W. B, organization for physiological homeostasis, *Physiol Rev*, 1929;9:399-431
90. Cannon W. B, The interrelations of emotions as suggested by recent physiological researches, *Am J, Physiol*, 1914;25:256-282
- 91- Dr. John W. Mason M.D. A historical view of the stress field, *Journal of Human Stress*, 1975;1:22-36.
92. Goldstein D. S, *Stress, catecholamines, and cardiovascular disease*, New York: Oxford University Press, 1995
93. Munck A, Guyre P. M, Holbrook N. J, Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev.* 1985;5:25-44.

94. Mason J. W, historical view of the stress field, II. J, Hum Stress, 1975;1:6-12,22-36.
95. McEwen, B.S. (2006). Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor, allostatis and allostatic load. *Metabolism*. 55;S20–S23.
96. Goldstein, David S, Stress, catecholamines and cardiovascular disease, Oxford University Press Stress, 1995;22:539.
97. Koob, G.F. (1999). Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol. Psychiat*. 1180.
98. Naranjo M. Una revisión teórica sobre el estrés y algunos aspectos relevantes de este en el ámbito educativo. *Revista educación*. 2009: 33(2); 171-190.
99. McEwen B. S, Protective and damaging effects of stress mediators, N, *Engl J, Med*, 1998;338:171-179.
100. Schulkin J, McEwen B. S, Gold P. W, Allostasis, amígdala, and anticipatory angst, *Neurosci Biobehav Rev*, 1994;18:385-396.
101. George P. C, The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation, *The new England Journal of Medicine*, 1995;332:1351-1363
102. Herman J. P, Schäfer M. K-H, Young E. A, Thompson R, Douglas J, Akil H, Watson S. J, Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis, *J Neurosci*, 1989;9:3072-3082.
103. Arthur C. G, John E. H, *Endocrinología y reproducción, hormonas corticosuprarrenales, tratado de fisiología médica*, Elsevier 22;920-928
104. In-ho S, Frank B, Non-genomic glucocorticoid effects to prove the basis for new drug developments, *Molecular and Cellular Endocrinology*, Elsevier, 2006;246,142-146.
105. Stahn C, Frank B, Genomic and non-genomic of glucocorticoids, *Nature Clinical Practice. Rheumatology*; London 2008;4:525-533.
106. Noburo T, Megumi N. T, How mental stress affects endothelial function, Springer, *Plügers Arch-European Journal of Physiology*, 2011;462:779
107. Das S, O'Keefe JH (2006) Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep* 8:111–118

108. Black PH, Garbutt LD (2002) Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 52:1–23
109. García-Bueno B, Caso JR, Leza JC (2008) Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1136–1151
110. Mangos GJ, Walker BR, Kelly JJ, Lawson JA, Webb DJ, Whitworth JA (2000) Cortisol inhibits cholinergic vasodilation in the human forearm. *Am J Hypertens* 13:1155–1160
111. Wallerath T, Whited K, Schäfer SC, Schwarz PM, Wohlfart P, Kleinert H, Lehr HA, Lemmer B FU (1999) Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension. *Proc Nat Acad Sci USA* 96:13357–13362
112. Rogers KM, Bonar CA, Estrella JL, Yang S (2002) Inhibitory effect of glucocorticoid on coronary endothelial function. *Am J Physiol* 283:H1922–H1928
113. Luis. H. A, Pedro A. G, Manuel A. R, Carlos C. D, Jesús E., Santiago L. P, *Nefrología Clínica, patogenia de la hipertensión arterial, Universidad Autónoma Madrid España, panamericana, 3: 225-227.*
114. Luis. H. A, Pedro A. G, Manuel A. R, Carlos C. D, Jesús E., Santiago L. P, *Nefrología Clínica, hipertensión arterial-fisiopatología vascular, Universidad Autónoma Madrid España, panamericana, 3: 201-202.*
115. Aarón R. M, Alfredo C. R, José R. B, Néstor N. T, Octavio P. R, Asisclo V. O, Raquel M. R, Ricardo G. G, Valor predictivo de la microalbuminuria sobre la mortalidad en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, *Revista de la asociación mexicana de medicina Critica y terapia Intensiva* 2011;25: 142-149.
116. Carrillo Esper, et al. Microalbuminuria como marcador de gravedad en el paciente con sepsis grave. *Revista de la asociación mexicana de medicina Critica y terapia Intensiva* 2005;19 (1):5-9.
117. Luis. H. A, Pedro A. G, Manuel A. R, Carlos C. D, Jesús E., Santiago L. P, *Nefrología Clínica, fisiopatología de la hipertensión arterial, Universidad Autónoma Madrid España, panamericana, 3: 201-204.*

118. Duarte Mote, Jesús, Espinosa López, Rogelio F., Díaz Meza, Salvador, Sánchez Rojas, Graciela, Lee Eng Castro, Víctor Enrique, Díaz Cruz, Itzel Alejandra. (2008) Preeclampsia y desequilibrio del estado óxido-reducción. Papel de los antioxidants. *Med Int Mex.* 24(6). p.407-413.
119. Benavides Trujillo, María Carolina, Pinzón Tovar, Alejandro. (2008). Oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas. *Redalyc, Sistema de Información Científica, Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, Revista Colombiana de Anestesiología, Colombia, Sociedad Colombiana de Anestesia y Reanimación Colombia.* 36(1). p. 45-52.
120. Fred M. O, Sergio C. L, Jesús M. F, Aurelio G. B, Everardo Q. C, Factores de riesgo asociados con preeclampsia: estudio de casos y controles, *Ginecol Obstet Mex,* 2010;78(3):153-159.
121. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002; 287: 3183-6.
122. Papanek P. E, Wood C. E, Fregly M. J, Role of the sympathetic nervous system in cold-induced hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1991;71:300-306.
123. Kanayama N, Tsujimura R, She L, Maehara K, Terao T, Cold-induced stress stimulates the sympathetic nervous system, causing hypertension and proteinuria in rats. *J Hypertens* 1997;15:383-389.
124. Maynard S. E, Min J. Y, Merchan J, Lim. K. M, Li J, Mondal S, Libermann T. A, Morgan J. P, Sellke F. W, Stillman I. E et al. (2003) Excess Placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 111, 649-658.
125. Roberts J m, Redman C. W. G, Pre-eclampsia: more tan pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993,341:1447-51 p. 342-504.
126. John M. D, Volker H, Arun J, Kirk P, Conrad S, Ananth K, Susan Q, Ralf D and Friedrich C. L, New aspects in the pathophysiology of Preeclampsia, *Journal of the American Society of Nephrology.* Copyright 2004, 15: 2440-2448.
127. Chrousos G, Gold P. The Concepts of Stress and Stress System Disorders. *Journal American Medical Asociacion.* 1992: 267(9): 1244-1252.

128. Ruth B. S. Harris, Tiffany D. Mitchell, Jacob Simpson, Stephen M. Redmann, Jr., Bradley D. Youngblood, and Donna H. Ryan, Weight loss in rats exposed to repeated acute restraint stress is independent of energy or leptin status, Pennington Biomedical Research Center, 2002: 282: R77-R88.
129. Smagin G. N Smagin GN, Howell LA, Redmann S, Ryan DH, and Harris RBS. Prevention of stress-induced weight loss by third ventricle CRF receptor antagonist. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 276: R1461–R1468, 1999.
130. Harris Harris RBS, Zhou J, Youngblood BD, Rybkin II, Smagin GN, and Ryan DH. Effect of repeated stress on body weight and body composition of rats fed low- and high-fat diets. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 275: R1928–R1938, 1998.
131. de Vries A, Holmes MC, Heijnis A, Seier JV, Heerden J, Louw J, Wolfe-Coote S, Meaney MJ, Levitt NS, Seckl JR. Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Invest* 117: 1058–1067, 2007.
132. McCarthy F. P, Kingdom J. C, Kenny L. C, and Walsh S. K, (2011) Animal models of preeclampsia; uses and limitations. *Placenta* 32, 413-419.
133. Kathleen A. P, Jessica M. J, Daniel L. J, Laura . C. S, and Danny J. S, (2012) Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease, 10. 9-18.
134. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, Takakura N, Kimura T and Okabe M, (2011) Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108. 1451-1455.
135. Lindheimer M. D, Umans J. G, Explaining and predicting preeclampsia (editorial) *N. Engl J Med* 2006;355:1056-1058
136. Egon D, Philip T, Endocrine functions of the human placenta, *Vitamins and Hormones*, Elsevier, 1962;19:229-311.
137. Susan M. B, Morrison P. J, Sullivan F. M, Plasma corticosterone levels during pregnancy in the mouse: the relative contributions of the adrenal glands and Foeto-placental units, *Journal Endocrinol*, 1974;60:473-483.

138. Kloet E.R, Vreugdenhil E, Oitzl M.S, Joels M: Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998, 19:269-301.
139. Asaba K, Iwasaki Y, Asai M, Yoshida M, Nigawara T, Kambayashi M, Hashimoto K. High glucose activates pituitary proopiomelanocortin gene expression: possible role of free radical-sensitive transcription factors. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007; 1 (4); 317-323.
140. Shibuya M, Claesson W. L, Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis.. *Exp Cell Res* 2006; 312:549-560
141. Auterio M, Waltenberger J, Communi D et al. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med* 2003; 9: 936-943
142. Thomas C. P, Andrews J. L, Lui K. Z, Intronic polyadenylation signal sequences and alternate splicing generate human soluble Flt1 variants and regulate the abundance of soluble Flt1 in the placenta. *Faseb J* 2007; 21: 3885-3895
143. Thomas C. P, Andrews J. L, Lui K. Z, Intronic polyadenylation signal sequences and alternate splicing generate human soluble Flt1 variants and regulate the abundance of soluble Flt1 in the placenta. *Faseb J* 2007; 21: 3885-3895
144. Page E. W, The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 37; 291 – 300, 2002

ANTECEDENTES



FUNDACIÓN
PROACCESO



otorga el presente

RECONOCIMIENTO

a: **Daniel Martin Rivera Hernández**

Por su participación como finalista.

Toluca, Estado de México
Octubre 2012

Sr. Aleph Torres
Presidente
Fundación Proacceso ECO

Dr. Elías Micha
Director General
Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología

Lic. Luis Lach
Directora Educación
Toluca de México



UAEM | Universidad Autónoma
del Estado de México

Facultad de Medicina
Otorga la presente

Constancia

A:

Daniel Martín Rivera Hernández

Por su participación como ponente en la categoría II
del 3er. Certamen Latinoamericano de Investigación Bioquímica (TCLIB).
Celebrado del 10 al 14 de noviembre de 2014 en este Organismo Académico.

PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"20th Anniversary of the Autonomy ICLA-UAEM"



UAEM
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE MÉXICO

Dra. en C. Lilia Patricia Bestamante Montes
Directora de la Facultad de Medicina





UAEM | Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina
Centro de Investigación en Ciencias Médicas

Organizan la presentación

Constancia

A: *Daniel Martín Rivera Hernández y Victoria Roman Aguilar*

Por su participación como **PONENTES** en el XIII Coloquio de Investigación en Ciencias de la Salud con el Tema:

"EFECTO DEL ESTRÉS FÍSICO SOBRE LOS MARCADORES ANGIOGÉNICOS EN EL MODELO MURINO DE PREECLAMPSIA"

Toluca, México a 14-15 de Noviembre de 2013



Dr(a). *Liliana Patricia Bustamante Montes*
Directora de la Facultad de Medicina



M. en ED. *J. Amable López Arriaga*
Coordinador del CCMED



"2013, Año del Bicentenario de los Sentimientos de la Nación"

San Mateo Atenco, Edo. de México, 30 de junio de 2014

A QUIEN CORRESPONDA
PRESENTE

Por este medio me permito comentar que la Feria Mexicana de Ciencias e Ingenierías (FMCi) Estado de México, es la competencia de proyectos científicos y tecnológicos más grande del país en la que participan estudiantes de Nivel Básico, Medio Superior y Superior. En el año 2013 se contó con el registro de 624 proyectos que fueron evaluados en dos fases por un Comité de Evaluación en las diferentes áreas del conocimiento, de los cuales, resultaron seleccionados 225 proyectos para participar en la fase final de la FMCi 2013 que se celebró del 13 al 18 de octubre del 2013 en la Plaza de los Mártires de la Ciudad de Toluca, cuya organización se realizó en conjunto con la Universidad Autónoma del Estado de México.

Cada uno de los proyectos de investigación que se presentó en la final fue evaluado por un Comité de Evaluación, conformado por 3 investigadores o docentes universitarios con el objetivo de elegir a los ganadores. En este sentido, me complace informarle que el proyecto titulado "Efecto del antioxidante glutatión en el modelo murino de preeclampsia" desarrollado por alumnos Victoria Román Aguilar y Daniel Martín Rivera Hernández y el asesor del proyecto, el Dr. Rigoberto Oros Pantoja, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, obtuvo el Primer Lugar en el área Medicina y Salud del nivel educativo Superior. Cabe mencionar que derivado de su notable participación, obtuvieron una certificación para asistir a la Séptima Feria de Ciencia, Tecnología e Innovación de Medellín, Colombia 2014, la cual se llevará a cabo en la Ciudad de Medellín, Colombia, del 30 de septiembre al 4 de octubre de 2014.

La obtención de este reconocimiento hace constar el compromiso de los estudiantes y el asesor por realizar investigación científica y tecnológica, esperamos que sea un incentivo para que en el futuro sigan participando en la Feria Mexicana de Ciencias e Ingenierías con más entusiasmo.

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

MTRD. RODOLFO REYNOSO LÓPEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE APOYO
A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

C.c.p. Archivo



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This certifies that the following person participated and attended the
 Experimental Biology (EB) Meeting
 at the San Diego Convention Center in San Diego, CA over the dates of April 26 - 30, 2014.

R. OROS-PANTOJA, V. ROMÁN-AGUILAR, B.E. MARTÍNEZ-CARRILLO, R. VALDÉS-RAMOS, D.M. RIVERA-HERNÁNDEZ

Name
 FACULTY OF MEDICINE, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

Affiliation
 FLT-1/PIGF ANGIOGENIC RELATIONSHIP IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF PREECLAMPSIA INDUCED BY SYMPATHETIC ACTIVATION IN THE MOUSE

Session Title/Board Number
 11/12/2013 14-8353-EB

Date of Session/Time of Session



Yvette Clark
 Yvette Clark, Meeting Manager
 Experimental Biology





Medellín, Colombia
Septiembre 27 de 2014

La Secretaría de Educación de Medellín, EPM y el Parque Explora certifican que:

DANIEL MARTIN RIVERA HERNANDEZ

Participó en el programa de Ferias de la Ciencia, la Tecnología
y la Innovación 2014 como **participante**.



Andrés Felipe Roldán
Director Ejecutivo
Corporación Parque Explora



Sergio Adolfo Montoya Mejía
Gerente de Innovación y Desarrollo
EPM



Alexandra Peláez Botero
Secretaría de Educación
Alcaldía de Medellín



Jornada
de Innovación y
Desarrollo





El Gobierno del Estado de México, a través del Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología,

otorga el presente

RECONOCIMIENTO

a:
Rivera Hernandez Daniel Martin

Por su participación como finalista en el marco de la Feria Mexicana de Ciencias e Ingenierías 2014.

Toluca, Estado de México, octubre de 2014.

L. en A. Xóchitl Sánchez Ramírez
Directora de Investigación Científica y Formación de Recursos Humanos del Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología

Dra. en S. Silvia Cristina Manzur Quiroga
Directora General del Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología



Otorga la presente

Constancia

a:

DANIEL MARTIN RIVERA HERNANDEZ

En agradecimiento por su colaboración y participación en la

Exhibición de Carteles Científicos

durante la **4^{ta} Expo Científica CTR 2015** que se llevó a cabo en el Centro de Convenciones "Cinia González Díez" los días 28 y 29 de mayo del 2015 en La Ciudad de México, D. F.

OCB. Corazón Martínez Mejía
Gerente de Marca
División Diagnóstico Clínico

QBP. Nallely López Rodríguez
Gerente de Marca
División Investigación

QFB. Sofia L. Bernal Martínez
Gerente de Marca
División de Industria y Educación





GOBIERNO DEL
ESTADO DE MÉXICO



ISSSEMUM

COMECYT

DIF



ISSSTE

SECRETARÍA DE
EDUCACIÓN



CENTRO DE TRABAJO Y LOGOS
enGRANDE

17/10/15

El Gobierno del Estado de México, a través de la Secretaría de Salud, el Instituto de Salud del Estado de México, la Unidad de Enseñanza, Investigación y Calidad y el Comité Interinstitucional de Investigación en Salud, otorga el presente

Diploma

a

Daniel Martín Rivera Hernández

Por haber obtenido el Tercer Lugar en la categoría de Investigación Básica en el **XVIII Foro Interinstitucional de Investigación en Salud**

Con el trabajo *El comportamiento del estrés fisiológico sobre el comportamiento de marcadores angiogénicos-antiangiogénicos relacionados a preeclampsia en un modelo murino.*



Dr. Próspero Eduardo Chávez Enríquez
Director General del IMIEM



UAEM | Universidad Autónoma
del Estado de México

Facultad de Medicina

Extiende la presente

Constancia

Al: Univ. Daniel Martín Rivera Hernández

Por su participación en la organización del evento académico, "1er Foro Universitario de Investigación en Salud", realizado los días 18 y 19 de Junio de 2015, en este Organismo Académico

Toluca, Estado de México 18 de Junio de 2015.

Patria, Ciencia y Trabajo

"2015, Año del Bicentenario Luctuoso de José María Morelos y Pavón"




Dra. en C. Mila Patricia Bustamante Montes
Directora de la Facultad de Medicina

