

Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunoendocrino. Parte I

[Jeddú Cruz Hernández,1 Pilar Hernández García,2 Marelis Yanes Quesada 3 y Ariadna Isla Valdés4](#)

Resumen

En esta primera parte se realiza una amplia revisión de los factores clásicos de riesgo de preeclampsia, enfatizando en los aspectos inmunoendocrinos en cada uno de los casos. Se propuso una clasificación que los divide en 2 grandes grupos: maternos y ambientales, y esta constituye el eje central a partir del cual se realiza la discusión de los diferentes aspectos que integran esta revisión, la cual evidencia la importancia que tienen el sistema inmunológico y el endocrino en la fisiopatología, y el surgimiento de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.

Palabras clave: Preeclampsia, factores de riesgo, enfoque inmunoendocrino.

Introducción

La preeclampsia (PE) es una enfermedad exclusiva de la gestación humana, que conlleva a morbilidad perinatal elevada, y que se caracteriza por el aumento de la presión arterial y proteinuria durante la segunda mitad del embarazo. Se presenta en todas las poblaciones con una incidencia general que varía entre el 5 y el 7 %; sin embargo, diferencias geográficas, socioeconómicas y raciales hacen que su frecuencia en algunas áreas sea 3 veces mayor que en otras.¹

A pesar de la importancia de la PE en términos de salud pública, ya que constituye la mayor causa de mortalidad materna en los países desarrollados, así como de morbilidad gestacional a corto y largo plazo, de muerte perinatal, parto pretérmino y retardo del crecimiento intrauterino,^{2,3} los mecanismos que la desencadenan no están totalmente precisados y han sido múltiples las teorías que se han enumerado para explicar su etiología.^{4,5} Se acepta que es una enfermedad compleja, en la cual la manifestación individual de la enfermedad depende de la interacción entre varios genes maternos con el genotipo fetal y con factores medioambientales, lo que determina la generación de una respuesta que conduce a la aparición de hipertensión arterial, proteinuria y edema, signos evidentes del desarrollo de la PE.⁶ No obstante, aunque se ha acumulado bastante evidencia sobre el aporte genético y medioambiental en la predisposición a desarrollar una PE, pocos estudios hasta la fecha han intentado cuantificar y discriminar el peso que cada uno de ellos tiene, en relación con este aspecto, y menos clara es todavía la importancia que tienen los nuevos factores de riesgo para anticipar el surgimiento de esta enfermedad. Por todo ello, nos propusimos hacer una amplia y actualizada revisión del tema en cuestión, para tratar de profundizar en el conocimiento que se tiene sobre los factores de riesgo de PE en este momento, y agrupar en este artículo la mayor cantidad de información posible, en relación con este aspecto de este proceso mórbido.

Factores de riesgo de PE

Los factores de riesgo de PE han sido clasificados o divididos de diferente manera por varios autores. Así, *Serrano* y otros⁶ los dividen en genéticos y medioambientales, mientras que *Contreras* y otros⁷ en preconceptionales o crónicos y vinculados con el embarazo. En otros estudios epidemiológicos se ha encontrado que son clasificados en modificables y no modificables, visión que pudiera ser más operativa y práctica, ya que acepta o da la opción de cambiar algunos de ellos, en este caso, los que se consideran modificables.^{8,9} También se acepta la división en placentarios y maternos.¹⁰

En este trabajo proponemos una clasificación que los divide en maternos (preconceptionales y relacionados con la gestación en curso) y medioambientales:

Factores de riesgo de PE

1. Maternos:

Preconceptionales:

- Edad materna menor de 20 y mayor de 35 años.
- Raza negra.
- Historia personal de PE (en embarazos anteriores).
- Presencia de algunas enfermedades crónicas: hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, enfermedad renal, neurofibromatosis, síndrome antifosfolípido primario (anticuerpos antifosfolípidos) y otras enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido secundario), trombofilias y dislipidemia.

Relacionados con la gestación en curso:

- Primigravidez o embarazo de un nuevo compañero sexual.
- Sobredistensión uterina (embarazo gemelar y polihidramnios).
- Embarazo molar en nulípara.

2. Ambientales:

- Malnutrición por defecto o por exceso.
- Escasa ingesta de calcio previa y durante la gestación.
- Hipomagnesemia y deficiencias de zinc y selenio.
- Alcoholismo durante el embarazo.
- Bajo nivel socioeconómico.
- Cuidados prenatales deficientes.
- Estrés crónico.

Factores de riesgo maternos preconceptionales

Edad materna: para algunos autores las edades extremas (menor de 20 y mayor de 35 años) constituyen uno de los principales factores de riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, y se ha informado que en estos casos el riesgo de padecer una PE se duplica.¹¹ Así, *Álvarez y Mendoza*,⁹ del Hospital Central “Dr. Antonio María Pineda” de Barquisimeto (Venezuela), lo corroboran en su estudio descriptivo transversal, que incluyó a 100 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos establecidos de PE. En Cuba, esto ha sido precisado también por *Lugo* y otros,⁸ *Álvarez* y otros¹² y *Moya* y otros,¹³ entre otros.

Múltiples conjeturas han tratado de explicar este riesgo incrementado. Se ha planteado que las mujeres mayores de 35 años padecen con mayor frecuencia enfermedades crónicas vasculares, y esto facilita el surgimiento de la PE. Por otra parte, se ha dicho que en el caso de las pacientes muy jóvenes se forman con mayor frecuencia placentas anormales, lo cual le da valor a la teoría de la placentación inadecuada como causa de la PE.¹⁴

Raza negra: algunos autores informan que la PE aparece con mayor frecuencia en las mujeres de esta raza, lo cual ha sido explicado por el hecho de que la hipertensión arterial crónica es más frecuente y severa en estas personas. Además, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 también son más prevalentes en la población afronorteamericana de los EE.UU. que en la caucásica, y gran parte de los estudios sobre factores de riesgo de PE se han hecho en este país. Es sabido que padecer cualquiera de estas enfermedades crónicas incrementa el riesgo de sufrir una hipertensión inducida por el embarazo.^{7,10,15}

Historia familiar de preeclampsia: en estudios familiares observacionales y descriptivos se ha encontrado un incremento del riesgo de padecer una PE en hijas y hermanas de mujeres que sufrieron una PE durante su gestación. Se plantea que las familiares de primer grado de consanguinidad de una mujer que ha padecido una PE, tienen de 4 a 5 veces mayor riesgo de presentar la enfermedad cuando se embarazan. Igualmente, las familiares de segundo grado tienen un riesgo de padecerla de 2 a 3 veces mayor, comparado con aquellas mujeres en cuyas familias no hay historia de PE. Este tipo de predisposición familiar apoya la definición de la PE como una enfermedad compleja, en la que los factores genéticos que contribuyen a su origen, y que suelen ser múltiples, interactuarían de la forma siguiente entre ellos y con el ambiente: 2 o más genes entre sí (herencia poligénica), o 2 o más genes con diferentes factores medioambientales (herencia multifactorial), y donde la heterogeneidad genética del individuo determinaría diferentes respuestas a un factor externo. Los genes que están implicados en el surgimiento de la PE, de los cuales se han encontrado más de 26, han sido agrupados, de acuerdo con su papel etiológico en 4 grupos: aquellos que regulan el proceso de placentación, los que intervienen en el control de la tensión arterial (TA), los que están involucrados en el fenómeno de isquemia placentaria y, por último, los que rigen el proceso de daño/remodelado del endotelio vascular.

La influencia del componente genético en el surgimiento la PE ha sido puesta en evidencia por estudios hechos en gemelos de sexo femenino, muchos de los cuales han demostrado una mayor frecuencia de aparición de PE entre gemelos homocigóticos que en dicigóticos. Por su parte, se ha precisado que el efecto genético sobre la susceptibilidad para desarrollar una PE está dado, en gran medida, por genes de origen materno; pero que también los genes paternos, por medio del genotipo fetal, pueden contribuir a esta predisposición, ya que estos últimos genes tienen un papel clave en la placentación. La influencia de los genes paternos como factor de riesgo de PE, se pone de manifiesto al encontrar que una mujer tiene 80 % más de riesgo para desarrollar una PE si su compañero sexual tiene como antecedente ser el progenitor masculino de una gestación previa en la que la mujer sufrió una PE. A su vez, los hombres cuyas madres padecieron una PE durante la gestación que los procreó, tienen 110 % más riesgo de que una mujer por ellos embarazada desarrolle esta enfermedad durante la gestación.^{6,16,17}

Así, como la susceptibilidad para desarrollar una PE está mediada en gran parte por un componente genético heredable, que contribuye en aproximadamente un 50 % al riesgo de sufrir la enfermedad, indagar sobre la existencia de historia familiar de PE puede ser una herramienta valiosa para detectar embarazos con alto riesgo de padecerla.

Historia personal de preeclampsia: se ha observado que entre un 20 y 50 % de las pacientes que padecieron una PE durante un embarazo anterior, sufren una recurrencia de la enfermedad en su siguiente gestación. *Torales* y otros³ hallaron en su estudio de 56 gestantes hipertensas que el 31 % tenía el antecedente de haber sufrido una PE durante el embarazo anterior, mientras que *Álvarez* y *Mendoza*⁹ encontraron en su investigación hecha en 100 embarazadas hipertensas en Barquisimeto, que el 50 % tenía también el mismo antecedente ya referido. Asimismo, *Sánchez* y otros¹⁰ plantearon que uno de los hallazgos más llamativos de su estudio de 183 mujeres preeclámpsicas, fue la diferencia significativa entre casos y controles, en cuanto al antecedente referido de PE en un embarazo previo, y concluyeron que las mujeres con este antecedente tuvieron un riesgo de padecer una PE durante la gestación actual que se estudió, casi 9 veces mayor que las que no la refirieron. Se ha planteado que este riesgo de recurrencia estaría justificado por el hecho de que existe una susceptibilidad para padecer una PE en toda mujer que la sufre, y en esto jugaría su papel el factor genético utilizando como mediador al sistema inmunológico. Este supuesto tendría una explicación satisfactoria, sobre todo, en el caso de las pacientes que no lograron desarrollar una tolerancia inmunológica a los mismos antígenos paternos a los que ya se expusieron en gestaciones anteriores.^{9,10}

Presencia de algunas enfermedades crónicas

Hipertensión arterial crónica: es conocido que un alto índice de enfermedad hipertensiva del embarazo se agrega a la hipertensión arterial preexistente,^{3,8-10} y que en la medida en que es mayor la TA pregestacional, mayor es el riesgo de padecer una PE.⁷ La hipertensión arterial crónica produce daño vascular por diferentes mecanismos, y la placenta anatómicamente es un órgano vascular por excelencia, lo cual puede condicionar una oxigenación inadecuada del trofoblasto y favorecer el surgimiento de la PE.⁷ Se ha informado también que en la PE se produce un aumento de la sensibilidad a la norepinefrina, y que esta es aún más intensa en las pacientes que ya tienen una hipertensión arterial crónica, cuando la PE se le asocia.¹⁸ Por otra parte, se ha visto que el 20 % de las mujeres que sufren una PE durante su embarazo y que no eran hipertensas con anterioridad, pueden quedar en este estado para siempre, sobre todo, si la toxemia apareció antes de las 30 semanas de gestación.^{18,19}

Obesidad: la obesidad, por un lado, se asocia con frecuencia con la hipertensión arterial, y por otro, provoca una excesiva expansión del volumen sanguíneo y un aumento exagerado del gasto cardíaco, que son necesarios para cubrir las demandas metabólicas incrementadas, que esta le impone al organismo, lo que contribuye *per se* a elevar la TA.¹⁵ Por otro lado, los adipositos secretan citoquinas, en especial el factor de necrosis tumoral α (FNT α), que producen daño vascular, lo que empeora el estrés oxidativo, fenómeno que también está involucrado en el surgimiento de la PE.²⁰⁻²²

Diabetes mellitus: en la diabetes mellitus pregestacional puede existir microangiopatía y generalmente hay un aumento del estrés oxidativo y del daño endotelial, todo lo cual puede afectar la perfusión uteroplacentaria y favorecer el surgimiento de la PE, que es 10 veces más frecuente en las pacientes que padecen esta enfermedad.⁷ Asimismo,

también se ha visto que la diabetes gestacional se asocia con frecuencia con la PE, aunque todavía no se tiene una explicación satisfactoria para este hecho.^{7,23,24}

Resistencia a la insulina: en los últimos tiempos se ha reunido alguna evidencia para considerar a la resistencia a la insulina como un factor de riesgo de PE; sin embargo, el embarazo por sí mismo está asociado con una reducción de la sensibilidad a la insulina, por lo que es difícil precisar a partir de qué grado la resistencia a la insulina comienza a ser anormal durante la gestación.^{19,23,25-27} En el estado hiperinsulinémico existe una hiperactividad simpática y una retención de sodio y agua por el riñón debido a la acción natriurética directa de la insulina, todo lo cual puede contribuir al incremento de la TA durante el embarazo.²³ El responsable directo de las alteraciones metabólicas que se producen en el estado hiperinsulinémico parece ser el FNTa. Esta citoquina actúa directamente sobre el receptor de la insulina, y lo hace resistente a la acción de la hormona, y además, estimula la liberación de ácidos grasos libres y disminuye la producción de óxido nítrico, lo que contribuye a aumentar aún más el estado de insulinoresistencia y favorecer la vasoconstricción, respectivamente.²⁸

Enfermedad renal crónica (nefropatías): las nefropatías, algunas de las cuales ya quedan contempladas dentro de procesos morbosos como la diabetes mellitus (nefropatía diabética) y la hipertensión arterial (nefroangioesclerosis), pueden favorecer por diferentes mecanismos el surgimiento de una PE.^{7,29} En los casos de la nefropatía diabética y la hipertensiva, puede producirse una placentación anormal, dado que conjuntamente con los vasos renales están afectados los de todo el organismo, incluidos los uterinos.³⁰ Por otra parte, en las enfermedades renales en la que existe un daño renal importante, se produce con frecuencia hipertensión arterial, y como ya se comentó, su presencia en la gestante puede coadyuvar a la aparición de la PE.^{31,32}

Presencia de anticuerpos antifosfolípidos: estos están presentes en varias enfermedades autoinmunes, como el síndrome antifosfolípido primario y el lupus eritematoso sistémico, y su presencia (prevalencia aproximada de 15 % en mujeres con alto riesgo obstétrico) se ha relacionado con un aumento de la probabilidad de padecer una PE.^{33,34} En el estudio de *Branch* y otros³⁵ en 43 gestantes que presentaron PE severa antes de la semana 34 de edad gestacional, se encontró que el 16 % de las pacientes tenían niveles significativamente elevados de estos anticuerpos y ninguno de los controles de edad gestacional similar ($p < 0,001$). Esta asociación también ha sido encontrada por *Pampus* y otros,³⁶ *Kupferminc* y otros,³⁷ y *Yasuda* y otros,³⁸ en sus respectivas investigaciones.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia con un aumento de la tendencia a la trombosis. Esto puede afectar la placenta, tornándola insuficiente, lo que resulta por trombosis de los vasos placentarios, infartos y daño de las arterias espirales. Se alteraría así el desarrollo del trofoblasto desde su inicio y no habría una efectiva circulación fetoplacentaria (isquemia), y en etapas tardías, aparecería un daño importante de la vasculatura uteroplacentaria, lo que produciría un estado de insuficiencia placentaria y surgirían las complicaciones gestacionales que se asocian con esta. Por otro lado, se produciría también un aumento de la respuesta inflamatoria del endotelio de todo el árbol vascular, con porosidad de la membrana vasculosincitial, secreción de moléculas proadhesivas y citoquinas, e ingreso fácil al espacio subendotelial de autoanticuerpos de tipo IgG, todo lo cual ha sido implicado también en la fisiopatología de la PE.³⁹ En resumen, los mecanismos patogénicos para el surgimiento de la trombosis placentaria

en el síndrome antifosfolípido serían los siguientes: hipercoagulabilidad plaquetaria inducida por la presencia de los autoanticuerpos, disminución de la producción de prostaciclina, aumento de la síntesis del factor Von Willebrand y del factor activador plaquetario, inhibición de la actividad anticoagulante de las proteínas C y S, y de la antitrombina III, deterioro de la fibrinólisis y, finalmente, disminución de la anexina V, proteína producida por la placenta que se une a los fosfolípidos aniónicos membranales exteriorizados, para hacer las superficies de las membranas de los vasos placentarios no trombogénicas.^{39,40}

Trombofilias: su presencia se asocia con un mayor riesgo de presentar enfermedad tromboembólica durante el embarazo y el puerperio, alteraciones vasculares placentarias, aborto recurrente y PE.⁴¹ En el estudio de tipo caso-control de *Kupferminc* y otros 37 en 110 mujeres con antecedentes de complicaciones vasculares placentarias tardías (PE severa, abruptio placentae, retardo del crecimiento intrauterino y/o muerte fetal intrauterina), se detectó algún tipo de trombofilia en el 52 % de los casos. Asimismo, se ha observado una mayor incidencia de resistencia al efecto de la proteína C activada, de deficiencia de proteína S y de mutación del factor V de Leiden en mujeres que tienen antecedentes de PE, de resultados perinatales adversos o de ambos.⁷ Por lo tanto, las mujeres con trombofilia familiar tienen un mayor riesgo de PE y de pérdida fetal.

Es necesario aclarar que cuando se habla de trombofilias se refiere a trastornos de la coagulación que padece la mujer, en este caso, antes del embarazo, y en los cuales existe una situación de hipercoagulabilidad, por lo que pueden contribuir a acentuar el estado procoagulante propio de cualquier embarazo normal. Otro aparte merecen los trastornos de la coagulación que pueden aparecer en el curso de una PE, que son muy variados,^{16,27,42} y que por supuesto, no están presentes antes del surgimiento de esta enfermedad.

Dislipidemia: su presencia se asocia con un aumento del estrés oxidativo y con la aparición de disfunción endotelial, condiciones que están vinculadas con la génesis de la PE, además, generalmente se presenta acompañando a otras enfermedades crónicas, como la obesidad, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, lo que incrementa aún más el riesgo de padecer una PE. Al parecer, un simple aumento del sustrato oxidable (lípidos circulantes, y más específicamente, LDL pequeñas y densas ricas en triglicéridos), que logre superar la capacidad amortiguadora antioxidante de la gestante, podría ser responsable de la liberación de productos derivados de la oxidación lipídica, que pueden afectar la integridad de las membranas celulares y generar una cascada de eventos que tendrían como colofón a la disfunción endotelial.^{19,43}

En cultivos de células placentarias se ha visto que la modificación de los lípidos membranales por reacciones como la oxidación, disminuye la secreción de progesterona, afectándose el proceso de placentación, y así también se ha relacionado la presencia de una hipertrigliceridemia importante al inicio del embarazo con el incremento de la probabilidad de sufrir una PE en la segunda mitad de la gestación.⁴³ Debido a que los triglicéridos (TGC) son los lípidos predominantes en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el aumento de su concentración encontrado en gestantes preeclámpsicas pudiera ser explicado por la gran resistencia a la acción de la insulina que también tienen estas pacientes, ya que esta hormona inhibe la secreción hepática de VLDL. Son estos TGC en exceso los que se acumulan en las células endoteliales y

contribuyen al surgimiento de la disfunción endotelial, por lo que se ha planteado que la alteración en el metabolismo lipídico es un prerrequisito para la aparición de la disfunción endotelial en la PE.23,43

Factores de riesgo maternos relacionados con la gestación en curso

Primigravidez o embarazo de nuevo compañero sexual: esto ha sido comprobado por múltiples estudios epidemiológicos, que sustentan la validez de este planteamiento, siendo en las primigestas la susceptibilidad de 6 a 8 veces mayor que en las multíparas.3,8-10

La PE se reconoce actualmente como una enfermedad provocada por un fenómeno de inadaptación inmunitaria de la madre al *conceptus* fetal. La unidad fetoplacentaria contiene antígenos paternos que son extraños para la madre huésped, y que se supone sean los responsables de desencadenar todo el proceso inmunológico que provocaría el daño vascular, causante directo de la aparición de la enfermedad. En la PE, el sistema reticuloendotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a la circulación materna, y se forman entonces inmunocomplejos, que se depositan finalmente en los pequeños vasos sanguíneos y provocan daño vascular y activación de la coagulación con nefastas consecuencias para todo el organismo. Durante el primer embarazo se pondría en marcha todo este mecanismo inmunológico y surgiría la PE pero, a la vez, también se desarrollaría el fenómeno de tolerancia inmunológica, que evitará que la enfermedad aparezca en gestaciones posteriores, siempre que se mantenga el mismo compañero sexual. Así, el efecto protector de la multiparidad se pierde con un cambio de compañero. El fenómeno de tolerancia inmunológica disminuye con el tiempo y aproximadamente 10 años después de una primera gestación, la mujer ha perdido la protección que le confiere esta.44-46

Se ha comprobado, asimismo, que la escasa duración de la cohabitación sexual es un determinante importante del surgimiento de la enfermedad. En varios estudios ya se ha demostrado que tanto en las primigestas como en las multíparas, la mayor duración de la cohabitación sexual antes de la concepción tiene una relación inversa con la incidencia de PE. Por el contrario, la modificación de la paternidad o un breve período de exposición a los espermatozoides del compañero sexual, se han relacionado con un incremento sustancial del riesgo de padecer la enfermedad, y lo mismo sucede con los embarazos ocurridos por inseminación artificial heteróloga o por donación de ovocitos, y con el hecho de tener un compañero que fue el progenitor masculino en un embarazo con PE en otra mujer.46,47

Por otra parte, se ha dicho también que la mujer primigesta, por no haber tenido sometido previamente el útero a la distensión de un embarazo, tiene durante toda su evolución un mayor tono del miometrio que, por compresión, disminuye el calibre de las arteriolas espirales, y esto limita la perfusión sanguínea a esta zona, con la consecuente posibilidad de hipoxia trofoblástica, fenómeno que también ha sido implicado en la génesis de la PE. Así, la inadecuada perfusión de la placenta es seguida por sus cambios patológicos, el escape de trofoblasto a la circulación, y el consecuente y lento desarrollo de una coagulación intravascular sistémica con efectos deletéreos importantes en todo el organismo.14,48

Se ha comprobado que en la PE la irrigación uteroplacentaria está disminuida en un 50 %, lo que produce una degeneración acelerada del sincitiotrofoblasto y trombosis

intervelosa e infartos placentarios, lo cual conduce al síndrome de insuficiencia placentaria, y altera el intercambio diaplacentario de sustancias y la producción y secreción hormonal de la placenta, facilitándose, además, su desprendimiento prematuro, con sus consecuencias nefastas para la madre y el feto.^{49,50}

Sobredistensión uterina (embarazo gemelar y polihidramnios): tanto el embarazo gemelar como la presencia de polihidramnios generan sobredistensión del miometrio; esto disminuye la perfusión placentaria y produce hipoxia trofoblástica, que, por mecanismos complejos, ya explicados en parte, pueden favorecer la aparición de la enfermedad. Así, se ha informado que la PE es 6 veces más frecuente en el embarazo múltiple que en el sencillo.^{14,51}

Por otra parte, en el embarazo gemelar hay un aumento de la masa placentaria y, por consiguiente, un incremento del material genético paterno vinculado con la placenta, por lo que el fenómeno inmunofisiopatológico típico de la PE puede ser más precoz e intenso en estos casos.⁵²

Embarazo molar: la frecuencia de PE es 10 veces superior en estos casos a la encontrada en el embarazo normal. Durante el embarazo molar se produce un mayor y más rápido crecimiento del útero, lo que genera distensión brusca del miometrio, con el consiguiente aumento del tono uterino, disminución del flujo sanguíneo placentario e hipoxia que, como ya se comentó, está vinculada con la aparición de la enfermedad.^{7,53} Asimismo, en el embarazo molar está aumentada la masa placentaria, ya que hay una superabundancia de vellosidades coriónicas, lo cual puede anticipar y acrecentar la reacción inmunitaria anormal vinculada con la aparición de la PE.^{7,53} Por su parte, en este tipo de gestación está muy elevada la hCG, situación que también se ha asociado con un incremento de la incidencia de PE, incluso en el embarazo que no está afectado por una mola. *Gökdeniz* y otros⁵⁴ publicaron en 1999 un estudio en el cual compararon los niveles de β -hCG encontrados al principio del tercer trimestre en mujeres preeclámplicas y en otras con gestación normal, y concluyeron que esta estaba muy elevada en las primeras y que su temprano (inicio del segundo trimestre) y marcado incremento pudiera predecir el surgimiento posterior de una PE.

Factores de riesgo ambientales

Malnutrición por defecto o por exceso: se ha visto que, con frecuencia, la malnutrición por defecto se asocia con la PE. La justificación de este hecho es compleja. La desnutrición se acompaña generalmente de anemia, lo cual significa un déficit en la captación y transporte de oxígeno, que puede ocasionar la hipoxia del trofoblasto. Por otro lado, en la desnutrición también existe deficiencia de varios micronutrientes, como calcio, magnesio, zinc, selenio y ácido fólico, cuya falta o disminución se ha relacionado con la aparición de la PE.^{14,54,55} En relación con la malnutrición por exceso, ya fue abordado el tema cuando nos referimos a la obesidad.

Escasa ingesta de calcio: estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas encuentran una relación inversa entre el calcio ingerido en la dieta y la hipertensión inducida por el embarazo.^{43,56-58} Un trabajo reciente en el cual se le administró a gestantes adultas un suplemento de 1,5 g de calcio elemental al día (en forma de carbonato de calcio), y a embarazadas adolescentes, otro con una concentración de calcio elemental de 2 g, mostró una disminución de la PE en los grupos que recibieron el suplemento.⁵⁹ Se plantea que una excreción urinaria de calcio menor que 12 mg/dL puede predecir el

surgimiento de la PE con una sensibilidad de 85 %, una especificidad de 91 %, un valor predictivo positivo de 85 % y un valor predictivo negativo de 91 %.60-63

La disminución del calcio extracelular conlleva, a través de mecanismos reguladores, al aumento del calcio intracelular, lo que produce una elevación de la reactividad y una disminución de la refractariedad a los vasopresores; entonces, la noradrenalina actúa sobre los receptores alfa y produce vasoconstricción y aumento de la TA. Con la disminución del calcio plasmático, disminuye también la síntesis de prostaglandina I₂ (prostaciclina), que es un vasodilatador. En esencia, la hipocalcemia en el líquido extracelular despolariza las membranas de las células nerviosas y musculares, y aumenta la producción de potenciales de acción. 60,64,65

Asimismo, a diferencia de los embarazos normales, en la PE los niveles de la hormona paratiroidea, en respuesta a la hipercalcemia inicial, se encuentran significativamente elevados y los de vitamina D₃, disminuidos, produciéndose esto último luego del aumento plasmático de la PTH y del incremento de la calcemia. Todo lo anterior pudiera explicar la menor excreción de calcio por la orina, y la reducción de la absorción intestinal de este ión que se presentan en la PE. Otros autores han hablado también de la existencia de una ATPasa de calcio (bomba de calcio) defectuosa en las mujeres con PE. Esta enzima es responsable de la regulación de los niveles de calcio iónico intracelular, y tiene como función extraer el calcio del interior de la célula y llevarlo al espacio extracelular. Su defecto conduciría a una acumulación intracelular de calcio que produciría un aumento del tono de la musculatura lisa arteriolar, vasoconstricción, aumento de la resistencia vascular periférica y, finalmente, de la TA.64,65

Además, en el embarazo, el metabolismo del calcio se modifica, sobre todo, para compensar el flujo activo transplacentario de este ión al feto. El equilibrio del calcio es afectado por la dilución de este elemento que se produce por la expansión del volumen del líquido extracelular, así como por la hipercalcioria que resulta del aumento de la tasa de filtración glomerular durante la gestación. Por tanto, para mantener un balance positivo de este elemento, la embarazada tiene que ingerir más calcio que la mujer no embarazada.65,66 Se ha comprobado también que en el ser humano el calcio es un inductor de la fosfolipasa A₂, enzima que interviene en la síntesis del ácido araquidónico, que es un precursor de otros elementos que tienen función vasodilatadora, y de la óxido nítrico sintetasa, que está vinculada con la producción de óxido nítrico, el vasodilatador natural por excelencia.66 Por todo ello, el suministro adecuado de calcio parece disminuir la respuesta vasopresora y, por ende, mejora la microcirculación, lo que reduce, en consecuencia, la posibilidad de padecer hipertensión arterial durante el embarazo. Los resultados son apreciables después de las 8 semanas de terapia suplementaria con 2 g de calcio al día.65,66

Hipomagnesemia: la disminución del magnesio debido a su función reguladora del calcio intracelular, del tono vascular central y de la conductividad nerviosa, también se considera un factor precipitante de la hipertensión durante la gestación, lo cual ha sido informado por *Davison* y otros; 67 sin embargo, estos resultados no son concluyentes, dado que otros investigadores han encontrado en sus estudios lo contrario, es decir, una asociación entre la hipermagnesemia y la PE,68-70 por lo que se necesitan más investigaciones sobre el tema para poder resolver esta disyuntiva.

Bajo nivel socioeconómico y cuidados prenatales deficientes: múltiples son los estudios que relacionan estas 2 situaciones con la presencia de PE. La causa de esto se ha informado que es multifactorial e involucra a varios de los factores individuales mencionados en esta revisión.^{7,9,10}

Estrés crónico: varios estudios evidencian que el aumento de los niveles de las hormonas asociadas con el estrés puede afectar tanto la TA de la madre, como el crecimiento y el desarrollo del feto. Las mujeres sometidas a estrés crónico presentan una elevación en sangre de la ACTH, que es producida fundamentalmente por la hipófisis, pero también por la placenta. La elevación de la ACTH favorece el incremento de la síntesis de cortisol por las glándulas suprarrenales y este produce un aumento de la TA, pero también actúa sobre la placenta adelantando su reloj biológico, y puede así desencadenarse el parto antes de las 37 semanas.^{71,72}

Consideraciones finales

Los sistemas orgánicos inmunológico y endocrino están implicados de forma importante en la génesis de la PE, como quedó evidenciado en esta revisión, acerca de los factores clásicos de riesgo de esta enfermedad gestacional. Detectar tempranamente durante el embarazo los factores de riesgo de PE tiene gran importancia, ya que esto permitirá diagnosticarla de forma precoz y, en algunos casos, hasta prevenirla y actuar sobre ellos, evitando así todo el malestar que puede causar esta enfermedad en la madre, su producto y el personal de salud que los atiende.

Summary

Risk factors for preeclampsia: an immunoendocrine approach. Part I

In this first part, a wide review of the classical risk factors for preeclampsia was made, making emphasis on the endocrine aspects in each case. It was proposed a classification that divided them into 2 large groups: maternal and environmental. This was the central axis from which the different aspects of this review were discussed, evidencing the importance of the immunological and endocrine systems in the physiopathology, and the appearance of the hypertensive disease induced by pregnancy.

Key words: Preeclampsia, risk factors, immunoendocrine approach.

Referencias bibliográficas

1. Serrano NC, Páez MC, Martínez MP, Casas JP, Gil L, Navarro AA. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. Rev MEDUNAB. 2002;5(15):185-94.
2. Ciero M, Rodríguez D, Fernández F. Hipertensión arterial: riesgo para la madre y el bebé. Farmacoter. 2003;1(3):91-8.
3. Ulanowicz MG, Parra KE, Rozas GV, Tisiana L. Hipertensión gestacional. Consideraciones generales, efectos sobre la madre y el producto de la concepción. Rev Posgr VIa Catedr Med. 2005;152:19-22.
4. Torales CM, Zelaya MB, Schiaffino PM, Lanzós SC, Irrazabal JE, Aguirre JD, et al. Estados hipertensivos del embarazo en el Hospital "Dr. Ramón Madariaga". Rev Posgr VIa Catedr Med. 2003;126:20-8.

5. Monterrosa A, Bello AM. Incidencia y aspectos clínicos relacionados con la eclampsia. Hospital de Maternidad "Rafael Calvo", Cartagena, Colombia 1995-2001. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2002;53(3):279-90.
6. Serrano NC, Díaz LA. Influencia de los factores genéticos y medioambientales en la susceptibilidad para desarrollar preeclampsia. *Rev MEDUNAB.* 2005;8(2):159-63.
7. Contreras F, Betancourt MC, Salas J, Chacón H, Velasco M. Nuevos aspectos en el tratamiento de la pre-eclampsia y eclampsia. *Arch Venez Farmacol Terap.* 2003;22(2):1-23.
8. Lugo A, Álvarez V, Rodríguez A. Factores epidemiológicos de la hipertensión en el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1999;25(1):61-5.
9. Álvarez TP, Mendoza M. Incidencia de los factores de riesgo de la hipertensión arterial grave inducida por el embarazo. *Bol Méd Postgr.* 2001;XVII(2):1-8.
10. Sánchez S, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Bazul V, Ingar H, Zhang C, et al. Factores de riesgo de preeclampsia en mujeres. *Rev Ginecol Obstet Perú.* 2001;47(2):102-11.
11. Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. *Obstetricia.* 1ra. ed. Ed. RED, Santiago de Chile; 2005:329-36.
12. Álvarez PL, Acosta R, Céspedes E, Fernández R, Sinobas H. Eclampsia. Estudio en tres hospitales de maternidad en la Ciudad de La Habana. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1986;12(4):463-8.
13. Moya BC, Lugones MA, Gazapo R, León FJ. Aplicación de la prueba de Gant en la predicción de la enfermedad hipertensiva gestacional. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1996;12(3):1-6.
14. García FJ, Costales CA, Jimeno JM. Fisiopatología y factores etiopatogénicos de la hipertensión arterial en el embarazo. Revisión de la literatura. *Toko-Gin Pract.* 2000;59(4):194-212.
15. Moreno Z, Sánchez S, Piña F, Reyes A, Williams M. Obesidad pregestacional como factor de riesgo asociado a preeclampsia. *An Fac Med.* 2003;24(2):1-12.
16. Quintana NP, Rey DF, Sisi TG, Antonelli CA, Ramos MH. Preeclampsia. *Rev Posgr VIa Catedr Med.* 2003;133:16-20.
17. Agrawal S, Kumar M. The potential role of HLA-G polymorphism in maternal tolerance to the developing fetus. *J Hematotherap Stem Cell Research.* 2003;12:749-56.
18. López R, Santos M, Molina C, De Bellabarba G, Villarroel V. Preeclampsia y actividad simpática en embarazadas a término. Mérida. Venezuela. *Rev MedULA.* 2001;10(1-4):21-3.
19. Sattar N. Do Pregnancy Complications and CVD Share Common Antecedents? *Atheroscler Suppl.* 2004;5(2):3-7.
20. Myers JE, Baker PN. Hypertensive disease and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:119-25.
21. Wilson MI, Goodwin TM, Pan VI, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Survey.* 2003;58(1):39-66.
22. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Experimental and genetic considerations. *Obstet Gynecol Survey.* 2002;57(9):619-40.
23. Reyna E, Prieto M, Torres M, Reyna N, Mejías J. Alteración en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos en mujeres que han sufrido preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62(2):1-11.

24. Vázquez JC, Vázquez J, Namfanteche J. Asociación entre la hipertensión arterial durante el embarazo, el bajo peso al nacer y algunos resultados del embarazo y el parto. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2003;29(1):1-6.
25. Valdés E, Parra M, Muñoz H, Hirsch S, Barja P, Papapietro V. Evaluación del diagnóstico de insulino-resistencia durante el primer trimestre del embarazo como factor predictor de riesgo en el desarrollo de preeclampsia: estudio preliminar. *Rev Chil Ultrasonog.* 2005;8:17-26.
26. Wilkin TJ, Voss LD. Metabolic Syndrome: Maladaptation to a Modern World. *J Royal Soc Med.* 2004;97(11):511-20.
27. Pacheco J. Preeclampsia y eclampsia. *Rev Ginecol Obstet Perú.* 2001;47(2):1-13.
28. Rivera R, Santiago C, Mitelman G, Bahamondes F, Larraín A. Hiperinsulinismo, fisiopatología y manifestaciones clínicas en obstetricia y ginecología. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2003;68(1):58-64.
29. Mathiesen E, Damm P. Embarazo y nefropatía diabética. *Diabetes Voice.* 2003;48 (número especial):30-2.
30. Licea ME. Salud reproductiva y diabetes. Neuropatía diabética y su efecto sobre el embarazo. *Rev Cubana Endocrinol.* 2000;11(2):121-34.
31. Sánchez R, Rodríguez N. Enfermedades renales y embarazo. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1996;12(4):1-6.
32. Villegas I, Castrillón R. Insuficiencia renal crónica avanzada y embarazo. Presentación de 3 casos. *Rev IATREIA.* 1989;2(3):244-8.
33. Der S. Síndrome antifosfolípidos en obstetricia y ginecología. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sarda.* 1999;18(1)14-9.
34. Correa A, Valderrama O, Ángel R, Sáez J, Villablanca E. Síndrome antifosfolípidos y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002;67(3):196-202.
35. Branch D, Andres R, Digre K. The Association of Antiphospholipid Antibodies with Severe Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1989;73:541-5.
36. Van Pampus MG, Wolf H, Buller HR. Underlying disorders associated with severe preeclampsia an hellp syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;175:26.
37. Kupfermanc M, Eldor A, Steinman N. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med.* 1999;340:9-13.
38. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86:555-9.
39. Stone S, Khamastha MA, Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus.* 2001;10:67-74.
40. Sibai B. Aspectos inmunitarios de la PE. *Clín Obstet Ginecol.* 1991;1:27-33.
41. Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, Darling M, Walshe J. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *B J Obstet Gynecol.* 1994;101:488-92.
42. Almagro D. Preeclampsia y eclampsia. En: Almagro D. La hemostasia en las complicaciones obstétricas. Editorial Ciencias Médicas, La Habana; 1997.p.25-34.
43. Martínez MP, Lozano JG. Hipertrigliceridemia y preeclampsia: papel fisiopatológico y evidencia actual. *Rev MedUNAB.* 2005;8(2):118-24.
44. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):422-35.
45. Haddad T. Update on preeclampsia. *Inter Aneth Clin.* 2002;40(4):115-35.

46. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344(12):867-72.
47. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35:317-37.
48. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1359-75.
49. Robert JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 1993;341:1447-51.
50. Robert JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1991;4:700-8.
51. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M et al. Desórdenes hipertensivos en embarazos dobles *versus* embarazos simples. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(4):938-42.
52. Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol O. *Obstetricia y ginecología.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.p.127-36.
53. Williams DJ, De Swiet M. The pathophysiology of pre-eclampsia. *Intensive Care Med.* 1997;23:620-9.
54. Gökdeniz R, Ariguloğlu E, Bazoğlu N, Balat O. Elevated serum B-hCG levels in severe preeclampsia. *Turk J Med Sci.* 2000;30:43-5.
55. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308:1592-4.
56. Herrera JA, Shahabuddin AKM, Faisal M, Ersheng G, Wei Y, Lixia D, et al. Efectos en la suplementación oral con calcio y ácido linoleico conjugado en primigrávidas de alto riesgo. *Colomb Med.* 2004;35:31-7.
57. Sarmiento A, Pinzón W. Prevención de preeclampsia y eclampsia. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 1999;50(4):1-8.
58. Wallenburg HCS. Prevención de la preeclampsia: situación y perspectivas en el año 2000. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;1:254-63.
59. Gómez E. Trastornos hipertensivos durante el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1999;26(2):99-114.
60. Agudelo B. Aspectos nutricionales que pueden influir en la hipertensión arterial durante la gestión. *Rev IATREIA.* 1999;12(1):38-44.
61. Romero R. Hipertensión y gestación. *Rev Peruana Cardiol.* 1997;XXIII(3):65-8.
62. Linares B, Tlatilpa I, Cervantes E, Amador N. Hipocalciuria durante el embarazo como factor de riesgo de preeclampsia. *Ginecol Obstet Méx.* 2004;72(11):570-4.
63. Vázquez A, Virgili I, Lara A, Carrillo H, Lucena C, Brito MA, et al. Preeclampsia-eclampsia: calcio urinario como marcador de predicción. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006;66(1):7-11.
64. Palacios C. El calcio y las enfermedades crónicas: un resumen de las evidencias. *An Venez Nutr.* 2003;16(2):1-15.
65. Balestena JM, Pereda S. El calcio en los estados hipertensivos del embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2000;26(1):41-7.
66. Herrera JA. Aspectos preventivos de la ingesta de calcio en los diferentes ciclos vitales del ser humano. *Colomb Méd.* 2002;33(1):6-9.
67. Dawson EB, Evans DR, Kelly R, Van Hook JW. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Biol Trace Elem Res.* 2000;74:107-16.

68. Villanueva A, Figueroa A, Villanueva S. Concentraciones séricas de calcio y magnesio en mujeres con preeclampsia severa. Ginecol Obstet Méx. 2001;69(7):277-81.
69. Sanders R, Konijnenberg A, Huigen HJ. Intracellular and extracellular ionized and total magnesium in pre-eclampsia and uncomplicated pregnancy. Clin Chem Lab Med.1999;37:55-9.
70. Hernández A, Ayala AR, Pereyra AC, Hernández C, Vadillo F. Concentración de calcio y magnesio en el plasma de mujeres embarazadas normales y con hipertensión gestacional. Ginecol Obstet Méx. 1988;56:35-8.
71. Glynn L. When stress happens matters: effects earthquake timing on stress responsivity in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2004;184(4):637-42.
72. Hobel CI. Maternal plasma corticotroping-releasing hormone associated with stress at 20 week´s station in pregnancies ending in preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(1):257-63.

Recibido: 10 de mayo de 2007. Aprobado: 20 de junio de 2007.

Dr. *Jeddú Cruz Hernández*. Hospital Ginecoobstétrico Docente “América Arias”. Calle Línea y G, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba.

[1Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Endocrinología. Máster en Atención Integral a la Mujer. Asistente. Hospital Ginecoobstétrico Docente “América Arias”.](#)

[2Especialista de II Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Docente “Marfán”.](#)

[3Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Endocrinología. Asistente. Instituto Nacional de Endocrinología.](#)

[4Especialista de II Grado en Ginecoobstetricia. Máster en Atención Integral a la Mujer. Asistente. Hospital Ginecoobstétrico Docente “América Arias”.](#)