

Actualización sobre las bases fisiopatológicas de la preeclampsia

Updating on the pathophysiological bases of preeclampsia

Dr. C. Danilo Nápoles Méndez

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

La preeclampsia constituye una enfermedad de origen obstétrico que implica un aumento de la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal. A tales efectos se llevó a cabo una extensa revisión bibliográfica con el fin de exponer las teorías más actualizadas en relación con la fisiopatología de la preeclampsia, que será un material de consulta valioso para los obstetras, quienes profundizarán en la génesis de la enfermedad, lo cual repercute en la toma de mejores decisiones.

Palabras clave: preeclampsia, eclampsia, genómica, proteómica, vasculogénesis, angiogénesis.

ABSTRACT

Preeclampsia constitutes a disease of obstetric origin that implies an increase of the maternal and perinatal morbidity and mortality. To such effects an extensive literature review was carried out with the purpose of exposing the most updated theories in relation to the pathophysiology of preeclampsia that will be a valuable material for the obstetricians who will deepen in the genesis of the disease, which rebounds in a better decision making.

Key words: preeclampsia, eclampsia, genomics, proteomics, vasculogenesis, angiogenesis.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una enfermedad de origen obstétrico, que se presenta durante el embarazo, el parto y el puerperio, con una frecuencia aproximada de 2- 8 %. En Latinoamérica y el Caribe es la causante de 25,7 % de las muertes maternas, razón por la cual demanda más atención por parte de los ginecoobstetras, así como mayor dedicación y nivel científico, a fin de diagnosticarla precozmente, con carácter preventivo, todo lo cual permitirá brindar una atención adecuada a las complicaciones que puedan presentarse.¹

Es considerada como la enfermedad de las teorías, si se tienen en cuenta los múltiples postulados planteados hasta el momento para justificar, en el orden científico, su aparición, pero ninguno por sí solo alcanza el éxito, pues no existen todavía las

herramientas que permitan su predicción de manera exacta, por lo que se carece de eficacia suficiente para actuar con carácter preventivo.^{1,2}

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo, representan a escala mundial unas 50 000 muertes maternas y 900 000 perinatales y se complican con accidentes cerebrovasculares.²

Los descendientes de madres con preeclampsia tienen la posibilidad de padecer trastornos hipertensivos en la infancia y en la adolescencia, por eso se tiene en cuenta la heredabilidad como parte de las indicaciones para los estudios genómicos.

Recientemente, han surgido nuevos descubrimientos en el campo de las ciencias biomédicas, entre ellos se encuentran los relacionados con la proteómica y la genómica, que han permitido lograr avances en el esclarecimiento de nuevas rutas en la fisiopatología de la preeclampsia y el surgimiento de nuevos biomarcadores. Por otra parte, vinculado con estos avances, han surgido los conocimientos de la vasculogénesis y angiogénesis, básicamente en el desarrollo de la placenta, los cuales permiten ganar en claridad en cuanto a la génesis de esta entidad clínica; ¹⁻³ no obstante, es mucho el camino por recorrer para aseverar su verdadero surgimiento.

Teniendo en cuenta los planteamientos anteriores se efectuó la presente revisión, con el fin de facilitarle al lector nuevos elementos que permitan una mejor comprensión de esta enfermedad.

DESARROLLO

La enfermedad hipertensiva del embarazo ha constituido durante décadas uno de los eventos obstétricos de más impacto en la morbilidad y mortalidad materna y perinatal, aunque no se ha podido llegar al esclarecimiento total de sus causas y modo de producción. La desarmonía entre su instalación insidiosa, subclínica y la forma aguda o brusca de presentación, son características de esta afección.⁴

La preeclampsia ha sido caracterizada como la enfermedad de las teorías, denominación que mantiene vigencia si se tiene en cuenta que todavía siguen apareciendo teorías que tratan de esclarecer su verdadera génesis. Las teorías iniciales fueron las de las pielonefritis, la endocrina, la de los depósitos de fibrina intravascular, la del aumento de la presión intraabdominal y la de la isquemia uteroplacentaria, entre otras; sin embargo, nuevos descubrimientos en el campo de la vasculogénesis y angiogénesis, así como los aportes de la proteómica, la genómica y la metabólica han enriquecido el conocimiento en este campo de la medicina perinatal.⁴⁻⁶

Desde hace 4 décadas, surgió la teoría de Hunter,⁷ la cual expresaba que la placenta de mujeres con preeclampsia se acompañaban de la liberación de sustancias hipertensivas como la serotonina, de la disminución de enzimas antihipertensivas (el complejo inactivador de la N/ noradrenalina, vasopresinasa y antiserotonina), así como de la liberación de tromboplastina.

En relación con lo anterior, toda esta irrupción de sustancias en la circulación genera en primer lugar un vasoespasmo generalizado, que afecta el flujo de sangre en órganos como el cerebro, el riñón, en el cual activa el sistema renina- angiotensina-aldosterona y en los vasos sanguíneos, ocasiona la disminución de flujo por la *vasa vasorum*, con el consecuente daño endotelial que en condiciones de un aumento de

tromboplastina facilita los depósitos de fibrina intravascular, que contribuirán de forma sistémica al daño de órganos.

Hinselmann⁸ determinó las condiciones de vasoespasmo por los cambios en el lecho ungueal y conjuntival, donde demostró las lesiones propias del vasoespasmo en las arteriolas y el estiramiento compensatorio del mesangio. Los aportes realizados hasta aquí se interpretaban como la causa de la aparición de la hipertensión arterial. De este modo, la presencia de depósitos de fibrina y sufusiones hemorrágicas en los órganos, así como el daño de los endotelios, que genera edema de permeabilidad, caracterizaba desde el punto de vista clínico la enfermedad.

Los elementos relacionados con la aparición de una placenta isquémica fueron aportados por Dieckman⁹ en 1952. Posteriormente, aparecieron las alteraciones relacionadas con la síntesis de las prostaglandinas, básicamente las relacionadas con la vía de la ciclooxigenasa, donde se pierde el efecto protector de las prostaglandinas vasodilatadores, y la prostaciclina, que se produce en grandes cantidades en el trofoblasto; asimismo, proporciona el sistema protector en el embarazo de baja resistencia, en el espacio intervelloso, además del efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, el predominio de producción de tromboxano A₂ facilita la aparición de hipertensión arterial y la actividad agregante de las plaquetas con la aparición de microtrombos.

Algunos experimentos farmacológicos realizados por Gantet *al*,¹⁰ facilitaron el esclarecimiento de algunos aspectos en la instalación de la enfermedad. Estos consistían en administrar dosis de angiotensina en mujeres entre 24-28 semanas de embarazo, las que necesitaron dosis mayores de 8 nanogramos (ng) para la aparición de hipertensión. A partir de las 32 semanas, 92 % de ellas no presentaron preeclampsia; sin embargo, 91 % de las pacientes con la misma edad gestacional padecieron de hipertensión arterial con 8 ng o menos de angiotensina. Estos resultados pusieron en evidencia que la mujer primero perdía el estado refractario a la angiotensina; hecho que se adjudicó a la supuesta disminución de las prostaglandinas y después se hacían hipertensas clínicamente.

Los hallazgos anteriores condujeron a otras interpretaciones: la enfermedad tiene una forma insidiosa y prolongada de establecerse, similar a un proceso crónico con un inicio clínico agudo característico. Por otro lado, para que este proceso ocurra se deberán producir cambios placentarios que llevan implícito un compromiso de su funcionalidad. Los estudios de función placentaria se dirigieron a la determinación de la depuración del sulfato de dehidroepiandrosterona, lo cual es resultado de la función uteroplacentaria.

De inicio, la mujer ingiere el colesterol en la dieta y después de transformarlo en pregnenolona, pasa al hígado y a los adrenales fetales, donde 3 enzimas son aportadas por el feto (20 desmolasa, sulfoquinasa y 18 hidroxilaza) y se forma entonces el sulfato de dehidroepiandrosterona. Posteriormente pasa a la placenta y por una sulfatasa tienen lugar los estrógenos, que constituyen una síntesis compleja.

Quedó demostrado que las mujeres con preeclampsia primero sufren una alteración de la función placentaria, donde se daña la producción del sulfato de dehidroepiandrosterona, y luego se reduce la producción de sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina, lo que conlleva a la pérdida del estado refractario de las sustancias vasopresoras como la angiotensina y, consecutivamente, aparecerán las manifestaciones clínicas de la enfermedad, dada por hipertensión arterial.^{4, 10}

Placentación anormal

Un fenómeno de placentación anormal comienza a dilucidarse entre las teorías que dan explicación a la fisiopatología de la preeclampsia. Durante este proceso, el trofoblasto adopta una subdivisión en 2 estructuras básicas: una capa interna, conocida como citotrofoblasto, y una externa o sincitiotrofoblasto, que tiene la función de erosionar el tejido materno para alcanzar la decidua y después los sinusoides de las arterias espirales.^{4,11}

El sincitiotrofoblasto penetra a través de la pared uterina y se va acercando a los sinusoides vasculares procedentes de las arterias espirales del útero. Este, al penetrar en la pared uterina desarrolla lagunas internas, es decir dentro del mismo sincitiotrofoblasto, al mismo tiempo que erosiona las sinusoides maternas y, de estos, a su vez, pasa sangre a las lagunas del propio sincitio. Así, el sincitio y las lagunas se van acercando cada vez más a los vasos espirales y como consecuencia de un fenómeno de vasodilatación comienzan a dilatarse y aumentar sus diámetros.^{4,11}

Como resultado de todo este proceso adaptativo, comienza a fluir sangre de las arterias espirales a las lagunas del sincitio y se establece la circulación uteroplacentaria, con sus 2 fases fundamentales: la primera se produce en el curso de las semanas iniciales de la gestación, en la cual se presenta un proceso caracterizado por la penetración de la decidua; la segunda, se establece entre las 15- 20 semanas, donde el proceso de penetración alcanza el miometrio y posteriormente a las arterias espirales, de manera que lleva la sangre a las lagunas de las vellosidades.^{4,11,12}

Se plantea que en un embarazo normal, el citotrofoblasto se diferencia en varias poblaciones que van a gobernar el crecimiento y desarrollo del feto. Se conoce que para invadir la decidua el trofoblasto necesita conocer los componentes de la membrana de la decidua y de la matriz extracelular (MEC), entre ellas las integrinas y cadherinas y lograr separarlas por metaloproteasas. Por otro lado, para controlar la invasión, el endometrio modifica la composición de la MEC, segrega el factor de crecimiento transformador (TGF β) y las inhibidoras de las proteasas tisulares (IMPT). También hay una colonización en la decidua de células del sistema inmune como linfocitos, macrófagos y células asesinas NK (*natural killer* o asesinas naturales), que producen citoquinas para impedir la invasión trofoblástica.¹³

Estos nuevos enfoques señalan una primera etapa hasta las 12 semanas, donde el citotrofoblasto tiene un genotipo proliferativo; y una segunda, a partir de las 12 semanas, donde se hace intersticial primero e invasor después, según sea capaz de unirse a la decidua y alcanzar posteriormente el sistema de arterias espirales e interactuar en cada etapa en un complejo proceso entre el trofoblasto y la MEC, por medio de sus receptores, básicamente de las integrinas, que son glicoproteínas hemodiméricas con 2 subunidades (a y b) que en cada etapa va cambiando el perfil de receptores a que se une y permite la penetración del trofoblasto.¹³

En la preeclampsia ocurre un defecto de placentación, pues existe un defecto en la penetración inicial, con una inhibición total en la segunda etapa entre las 15 y 20 semanas, donde debía producirse la penetración total de las arterias espirales.^{4,11,12}

Se ha demostrado que la invasión deficiente produce fenómenos en los vasos sanguíneos y en la circulación placentaria, que también ocasiona hipoperfusión y

disminución del volumen placentario, así como de la superficie de las vellosidades coriales, arteriopatía decidual e hipermaduración de dichas vellosidades.¹⁴

La hipoperfusión placentaria se presenta frecuentemente en las preeclampsias de inicio precoz (PIP) en comparación con la de inicio tardío (PIT). Al respecto, en un estudio reciente se evaluó la fracción de perfusión placentaria y se encontró en la PIP una disminución significativa en comparación con la PIT donde fue mayor o igual a gestaciones normales. La hipoperfusión placentaria y el estrés oxidativo en el espacio intervilloso, por la deficiente invasión trofoblástica en la preeclampsia, producen la activación de múltiples moléculas utilizadas como elementos de predicción.¹⁴

Finalmente, la placenta con una deficiente invasión trofoblástica con estados de hipoperfusión prolongados y estrés oxidativo, particularmente en la PIP, genera moléculas que llevan a la disfunción endotelial materna.^{13,14}

Se plantea la importancia de la expresión de la actividad de la endotelina y su repercusión sobre la disfunción endotelial en preeclampsia, con predominio en el patrón de comportamiento de inicio precoz. La endotelina sérica materna y su receptor aumentan de actividad en la PIP, asociado a la presencia de crecimiento intrauterino retardado (CIUR); sin embargo, los niveles de endotelina se consideran disminuidos en PIT.¹⁴

Según se ha apreciado, la presencia de insuficiencia placentaria relativa está dada por la incapacidad de la placenta para satisfacer los requerimientos fetales. Se ha propuesto que el feto produce adenosina como una molécula que mejora la perfusión placentaria, con aumento del gasto cardíaco materno y elevación de la presión arterial a partir de las 34 semanas. El aumento de la adenosina fetal se relaciona con la producción de la actividad antiangiogénica, lo cual explica el síndrome de respuesta antiangiogénica materno fetal en los casos de PIT.^{13,14}

El fracaso del proceso de placentación en sus 2 etapas, conlleva a la aparición de una isquemia uteroplacentaria por la pérdida del sistema de baja resistencia que debe caracterizar el espacio intervilloso, de manera que se presenta entonces hipoxia placentaria, que conlleva a la liberación de las citoquinas IL1, IL6 y factor de necrosis tumoral (FNT), las cuales penetran dentro de la circulación materna y ocasionan daño endotelial (en la placenta) y sistémico. Por lo tanto, produce una disfunción endotelial que altera la producción de mediadores vasoactivos, básicamente en el endotelio, y se pierde el equilibrio entre los factores relajantes y constrictores endoteliales con la aparición de la hipertensión arterial. Al respecto, las consecuencias serían vasoconstricción generalizada, hipoperfusión de órganos y coagulación intravascular.^{4,11,12}

En 1988 Robergeet *al*,¹⁵ describieron un factor citotóxico en plasma de mujeres con preeclampsia, que dañaba las células endoteliales humanas *in vitro*. A juicio del autor, este hallazgo, unido a la actividad mitogénica demostrada en suero de pacientes con preeclampsia, podría ser el paso para la renovación del término toxemia del embarazo.

Por otra parte, Silveraet *al*,¹⁶ en un estudio de anatomopatológico de fragmentos de placenta, mediante técnicas especiales, demostró alteraciones en el circuito vascular materno fetal, dadas por la presencia de necrosis hialina de la pared de los vasos, aumento del número de nódulos y brotes sincitiales, así como también por la producción exagerada de colágeno I y disminución del colágeno III en el estroma vellosos, con aumento de la fibronectina en las vellosidades coriales.

Un número importante de interpretaciones fisiopatológicas sobre la preeclampsia, necesitarán del conocimiento moderno del endotelio como órgano, por lo cual se considera necesario describirlo para su mejor comprensión.

El endotelio como órgano

El endotelio como órgano constituye una interfase unicelular bioquímicamente activa y dinámicamente mutable entre el torrente circulatorio y su relación con tejidos y órganos; también es considerado una estructura multifuncional que tiene como propiedad una gran plasticidad. La célula endotelial se caracteriza por reposar sobre una membrana basal creada por él mismo y en contacto directo con una capa delgada de linaje hemolinfopoyético, en la cual aparece una población mesenquimal indiferenciada e inmersa, a su vez, en una matriz extracelular. Por su parte, dicha población es capaz de diferenciarse en macrófagos, linfocitos, dendrocitos, fibroblastos, mastocitos, células de la musculatura lisa y osteoblastos.¹⁷

Hay que destacar la capacidad trombogénica de la matriz extracelular, lo cual favorece la adhesión de plaquetas y la actividad de la coagulación; asimismo, la íntima separa el recubrimiento endotelial de la túnica media y el endotelio es capaz de captar todo tipo de estímulo intracelular y transmitirlo a esta.¹⁷

Cuando el estímulo que se presenta es anormal, se activan genes que desencadenan una función defensiva y se expresa mediante un engrosamiento neointimal que puede llegar a la formación del ateroma. Como bien se conoce, el endotelio responde a múltiples genes y esto determina su funcionamiento (lo activa o lo desactiva); hecho que define su participación en el proceso salud-enfermedad (vasculogénesis y angiogénesis e hipertensión arterial, aterosclerosis y síndrome de Hellp).¹⁷⁻¹⁹

La fuerza hemodinámica conocida como estrés de fricción es de 10 dinas (dyn/cm^2) y al ser captado por el endotelio define la respuesta de este ante el trauma, la hipoxia y la acidosis. Se plantea que el endotelio ha dejado de ser una célula fantasma y ha pasado a ser multifuncional, ya que sus células han podido cultivarse y sus productos genéticos han sido clonados.¹⁷

La funcionabilidad del endotelio puede ser reflejada en los siguientes aspectos: es el órgano regulador de la tensión arterial, mediante el equilibrio entre los factores relajantes y constrictores endoteliales, y forma parte además del *team* de la hemostasia y es considerado compañero *sparring* con varios tipos de células sanguíneas y pareja funcional también de la célula de la musculatura lisa vascular.^{15,17,18}

Además se conoce su participación en el proceso de la inflamación, es productor de factores de crecimiento, hormonas, sustancias vasoactivas, factores hemostáticos y radicales libres; también es activo sobre el complemento; expresa reacción inmune y es capaz de fagocitar y destruir microorganismos, así como establecer una eficiente labor defensiva. A pesar de todos los descubrimientos recientes, se plantea que el endotelio no ha revelado todos sus secretos y se le atribuye a la matriz extracelular la formación de 18 tipos de laminina, 3 fenotipos de tenacinas, 20 isoformas de fibronectina, 21 isoformas de colágeno, además de la producción de proteoglicanos y glicosaminoglicanos.^{17,18}

Resulta válido recordar que el endotelio pesa 2 kg y ocupa aproximadamente 1000 m², representa, además, 50 % del peso del pulmón y es la constitución esencial del órgano

que rige el embarazo: la placenta. Estas circunstancias biológicas hacen que la superficie de endotelio de una embarazada sobrepase la de cualquier adulto en 20 % aproximadamente.^{17,18}

El endotelio vascular ejerce durante el embarazo normal funciones vitales para el progreso y mantenimiento de la gestación, teniendo en cuenta la vasodilatación periférica que se presenta durante este período.^{15,17}

Por otra parte, el gasto cardíaco aumenta en 50 % y disminuye la resistencia vascular sistémica, cambios que se establecen para favorecer el flujo sanguíneo al feto que se está desarrollando; asimismo, el flujo renal se incrementa en 80 %; en piel, manos y pies en 200 %; en arteria uterina en 1 000 %; en el hígado no hay variación y en el cerebro disminuye.^{17,18}

El endotelio, en condiciones de normalidad, desencadena un estado procoagulante durante el embarazo y el riesgo trombogénico se incrementa 6 veces. La disfunción del endotelio será responsable de la preeclampsia y el síndrome de Hellp durante la gestación.^{17,18}

Circulación hiperdinámica

Estudios reciente ubican la comparación entre la resistencia vascular sistémica (RVS) y el gasto cardíaco (GC) como bases fisiopatológicas en la interpretación de esta entidad clínica; sin embargo, el hallazgo considerado como más común se relaciona con un aumento del GC.²⁰

Se ha demostrado que los valores significativamente mayores del GC se han observado en pacientes con preeclampsia en comparación con gestantes normotensas. Se considera que las elevaciones del GC comienzan a partir de las 11 semanas y se comprobó que la RVS en gestantes con preeclampsia estaba disminuida en relación con embarazadas normotensas, de manera que se muestra más baja en el puerperio.^{14,20}

Estos criterios fueron corroborados por Clark *et al*,²¹ cuando hallaron que primigestas normotensas en el tercer trimestre tenían RVS en el mismo rango descrito para pacientes con preeclampsia severa; por el contrario, estas gestantes no presentaron la actividad hiperdinámica de las que presentaron preeclampsia.

Los hallazgos de una función ventricular izquierda hiperdinámica y de una RVS disminuida pueden repercutir en la toma de decisiones desde el punto de vista terapéutico, pues los bloqueadores pueden ser el fármaco de elección más que los vasodilatadores. En relación con lo anterior, los conocimientos al respecto todavía no son concluyentes, incluso se plantea que estos pueden ser cambiantes en el curso del embarazo.

Se señala que el aumento del volumen intravascular que en el embarazo es mínimo en pacientes con preeclampsia, por la constricción generalizada de la capacitancia de los vasos, aunque se debate si es causa o consecuencia. También se ha planteado que la reducción es atribuible al volumen plasmático, lo que trae consigo la aparición de hemoconcentración al avanzar la enfermedad; por el contrario, en el embarazo normal el aumento del volumen plasmático se produce desde sus inicios hasta el término de la gestación.^{13,14,20,21}

Recientemente se ha determinado la preeclampsia en 2 grupos, con diferencias clínicas y hemodinámicas: PIP antes de las 34 semanas y PIT pasada esta edad gestacional. En el primero se describe un aumento de la RVS con respuesta baja del GC; en la segunda, se presenta disminución de la RVS con GC aumentado, lo cual se ha denominado fase latente de la preeclampsia.¹⁴

En gestantes normotensas hay un aumento progresivo de la resistencia a los efectos presores de las catecolaminas y la angiotensina II, en comparación con las gestantes con preeclampsia, en las cuales se produce una pérdida de la refractariedad vascular a los agentes vasoactivos.^{13,14, 20}

Estrés oxidativo

Se conoce que existe un estrés oxidativo en la preeclampsia, por desequilibrio entre las sustancias oxidativas y antioxidantes a favor de las primeras.²²

Un elemento que acompaña la preeclampsia es la formación de radicales libres de oxígeno, que también pueden dar lugar a la peroxidación lipídica, la cual una vez iniciada se convierte en autopropagadora. Los vasos deciduales de la preeclampsia presentan cambios similares a los de la aterosclerosis, con la presencia de necrosis fibrinoide y de espumas cargadas de lípidos (lipoproteína de baja densidad oxidada).²²

Los leucocitos activados pueden proporcionar una de las fuentes de formación de radicales libres de oxígeno en pacientes con preeclampsia, que actúan sobre las citoquinas y convierten la xantina deshidrogenasa en oxidasa, donde los radicales libres y las elastasas son fuentes de daño a la célula endotelial.^{13,14,22}

La placenta es también productora de radicales libres y por la vía de la ciclooxigenasa es 100 veces más activa que la lipooxigenasa. Se plantea la teoría de que el paso de neutrófilos por el espacio intervelloso los activa, por medio de la peroxidación lipídica generada por las células del trofoblasto, y que la peroxidación lipídica estimula la formación de prostaglandina H y de tromboxano TxA2. Por otro lado, los radicales libres de oxígeno disminuyen la producción del óxido nítrico de las células endoteliales, ya que inhiben la síntesis del óxido nítrico inducible de macrófagos.^{22, 23}

Finalmente, la peroxidación lipídica aumenta la permeabilidad capilar, lo cual causa edema y proteinuria; también se le atribuye el desencadenamiento de trombosis y el aumento de la generación de trombina y del plasminógeno. Por otra parte, los peróxidos lipídicos alteran los fluidos de las membranas celulares, aumentan el colesterol, los ácidos grasos libres y las lipoproteínas de baja densidad.^{22, 23}

La generación de radicales libres altamente tóxicos, como el radical hidroxil, ocasiona daño severo al endotelio. Así, la concentración de glutatión eritrocítica y la actividad peroxidasa del glutatión se elevan compensatoriamente. El FNT liberado del endotelio induce la liberación de radicales libres por daño mitocondrial.²²

Lipoproteína de baja densidad y actividad que favorece la toxicidad

La preeclampsia se caracteriza por un aumento de los ácidos grasos circulantes (AGL), aproximadamente entre las 15 – 20 semanas antes del comienzo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En los sueros de mujeres con preeclampsia se presentan concentraciones elevadas de los ácidos grasos en la albúmina, entre ellos el ácido oleico aumenta 37 %, el linoleico 25 % y el palmítico 25%.^{22, 24}

Se ha determinado que el ácido linoleico reduce la liberación de prostaciclina en 60 %, el oleico en 30 % y que el palmítico no presenta estos efectos; también reduce en 70 % las concentraciones del monofosfato cíclico de guanosina e impide la capacidad de inhibir las plaquetas (hasta 45 %).²²

Como se conoce, la albúmina se presenta en diversas variedades isoelectricas con punto isoelectrico (PI) 4,8 y 5,6. De esta manera, la albúmina plasmática ejerce su actividad de prevención de la toxicidad si está en el PI de 5,6; sin embargo, el exceso de ácidos grasos libres en la albumina trae consigo una desviación de la variedad de la albúmina a un PI de 4,8 y, por tanto, los pacientes que alcanzan esta condición tendrán una menor actividad protectora, lo cual favorece la aparición de la preeclampsia.^{22, 24}

Calcio y preeclampsia

En 1980 Belizán *et al*,²⁵ propusieron la relación entre el déficit de ingestión de calcio y la aparición de preeclampsia, a partir de observaciones realizadas en una población de Guatemala. Este estudio demostró que la administración de 2 gramos diarios de calcio elemental produjo una incidencia de preeclampsia solo de 4,1 % en las pacientes que lo recibieron, en comparación con 27,9 % en quienes no lo recibieron.

El metabolismo normal del calcio se modifica en el curso del embarazo, teniendo en cuenta su traslado transplacentario al compartimiento fetal que se incrementa de 50 mg diarios en 20 semanas a 350 en 35 semanas. El total de calcio acumulado en el feto a término es de 30 g, de los cuales 20 g se acumulan en el tercer trimestre. En el equilibrio del calcio influyen además la dilución que este sufre por la expansión del volumen del líquido extracelular, así como la hipercalciuria fisiológica debido al incremento de la tasa de filtrado glomerular que ocurre durante el embarazo.²⁵

Quedó demostrado que en las mujeres embarazadas, los suplementos de calcio mantienen la presencia de concentraciones adecuadas y previenen la preeclampsia al mantener los niveles de calcio sérico iónico dentro de su rango fisiológico para la producción de óxido nítrico en el endotelio vascular, la cual mantiene la vasodilatación adecuada que caracteriza el embarazo normal.^{24,25}

En esta hipótesis se plantea que el endotelio vascular, a partir de la L-arginina produce óxido nítrico, que es el factor relajante del endotelio por excelencia (FER, por sus siglas en inglés), y se demuestra que la función básica del óxido nítrico es el control del flujo sanguíneo y de la tensión arterial.^{15, 24,25}

El mecanismo básico se integraría por la presencia de un flujo pulsátil y fisiológico de calcio iónico que activa la producción de L arginina, esta a su vez incrementa la actividad de la óxido nítrico sintetasa con producción de ON que actúa sobre la enzima guanilato ciclasa soluble y esta incrementa los niveles de monofosfato cíclico de guanosina, el cual relaja el músculo liso vascular.²⁵

El descubrimiento de los diferentes factores relajantes del endotelio permitió alcanzar nuevos conocimientos de la interacción de estos en la regulación de la tensión arterial. Se citan prostaglandinas esencialmente la prostaciclina, así como los factores siguientes: hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE), el derivado de las plaquetas (FAP) y el activado del plasminógeno tisular (FAPT).^{14,25}

Como muestra de la capacidad del endotelio para controlar la tensión arterial y generar en determinadas situaciones diferentes estados nosológicos relacionados con el desequilibrio funcional de este, surgen los factores constrictores potentes como las endotelinas, encontradas desde 1988 en el sobrenadante de endotelio de puerco. Esta sustancia tiene 10 veces más poder vasoconstrictor que la angiotensina II, la vasopresina, los neuropéptidos y los derivados de la ciclooxigenasa como el tromboxano A₂ y la prostaglandina H₂, los cuales constituyen los factores contráctiles del endotelio (FEC).^{14,15,25,26}

La endotelina se genera a partir de la molécula precursora inicial que es la preproendotelina de 203 aminoácidos en secuencia peptídica simple. Esta es dividida por endopeptidasas, para formar preendotelina 1, de la cual se generan, por similares acciones enzimáticas, las endotelinas 1, 2 y 3; específicamente la segunda es considerada la de mayor poder vasoconstrictor.^{14,25}

Inmunología y preeclampsia

Cuando se enfoca la génesis de esta entidad clínica, esta es una de las teorías de más complejidad. En los seres humanos un trasplante de órgano será rechazado si hay diferencia entre el donante y el receptor con respecto a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), es decir, antígenos de los leucocitos humanos de histocompatibilidad.²²

Se ha observado que las células del trofoblasto en contacto con la sangre materna son negativas para los aloantígenos de clase I y II del CMH; mientras que en contacto con los tejidos maternos a menudo son positivos para el antígeno de histocompatibilidad de clase I.²²

Por otro lado, también se conoce que el sincitiotrofoblasto del primer trimestre y el citotrofoblasto vellosos no invasivos, no expresan aloantígenos de clase I; por el contrario, el citotrofoblasto extraveloso en los extremos de las columnas celulares y en las arterias espirales es positiva a la clase I. En la familia de la clase I, el antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) codifica glicoproteínas que incluyen moléculas polimorfas HLA B y HLAC, las cuales muestran expresión hística y funcionan con la presencia de antígeno peptídico autólogo para las células T.^{14,22,}

Se han identificado por lo menos 3 genes adicionales de clase I, entre ellos el HLA E, HLA F y el HLA G, conocidos como genes no clásicos. El de tipo HLA E y el HLA F, se expresan en muchos tejidos fetales y adultos; el HLA G, únicamente en el trofoblasto extraveloso. En la superficie materno fetal, donde los HLA clásicos están ausentes, esta limitada expresión actúa como un mecanismo de inmunotolerancia del feto semialogénico por la madre.^{22, 27}

Resulta importante conocer que el HLA G tiene como característica un bajo grado de polimorfismo, por tanto, es probable que afecte poco la secuencia de proteínas expresadas. Se ha demostrado que la decidua posee abundancia de células que vienen de la médula ósea como se expresa en el antígeno de superficie CD- 45. Dichos antígenos están representados por las siglas CD, donde un número arbitrario diferencia cada grupo. El CD56 es un marcador de linfocitos granulares grandes de la sangre periférica; otras categorías de leucocitos granulares grandes uterinos se asemejan a células agresivas naturales, pero no expresan una actividad fuerte.²²

El CD 45 procede de la médula ósea y está compuesto por 45 % de leucocitos granulares grandes uterinos, 8 % de células T y 9 % de macrófagos. En la medida que el embarazo avanza, las células T y los macrófagos se mantienen constantes, pero estos leucocitos disminuyen de manera sorprendente. Las células agresivas naturales, tales como los leucocitos granulares grandes uterinos destruyen las células dianas, que son deficientes como expresión del CMH, en lugar de reconocer la presencia de este. Esta es la base de la hipótesis del mecanismo de autoausencia.²²

Como se ha venido planteando, el HLA G es capaz de inhibir la actividad de leucocito granuloso uterino grande contra células del trofoblasto en la superficie de separación materno fetal; por tanto, la ausencia de expresión HLA clásico y la presencia de HLA G en el citotrofoblasto invasor, resultan importantes en la protección del trofoblasto del reconocimiento inmune materno.^{14,22}

Recientemente estas teorías se han enriquecido, pues se señala que un embrión en desarrollo, puede ser agredido por la lisis estándar mediada por células, anticuerpo citotóxico asociado al complemento, y por células NK. El embrión se protege mediante una respuesta innata, dada por su antigenicidad precoz, por secreción de citoquinas e inmunosupresión local y por resistencia intrínseca a la lisis celular.

Existen 2 fases: la reacción inmunológica inicial materna al aloimplante y la tolerancia alogénica. Se plantea que el antígeno G (HLA) G, tiene su expresión específica sobre las células trofoblásticas fetales y en la protección del feto en desarrollo, puesto que evita su destrucción por la respuesta inmune materna y previene la preeclampsia.^{14,22}

Se ha demostrado que hay menor expresión del HLA- G placentario y menor secreción de este en la circulación materna en presencia de preeclampsia; también se plantea que en esta entidad clínica hay participación de la inmunidad celular y general. La primera está dada por la actividad de monocitos y macrófagos; la segunda, por la acción de neutrófilos polimorfonucleares en la actividad de marcadores de superficie y liberación de enzimas granulares, así como por el cambio en la P-selectina sobre neutrófilos, monocitos y células T. Existe, además, translocación del factor nuclear Kappa B y IL-6.¹⁴

La progesterona, por su actividad antiinflamatoria local, protege el seminjerto al inhibir la fagocitosis y la actividad de linfocitos en el útero. A esta también se le concede una actividad sinérgica con prostaglandina E que produce bloqueo de linfocitos T.^{13,14}

Todo lo expresado se relaciona con la actividad de los sistemas Th-1 y Th-2, donde el primero actúa por células T de ayuda, que segregan IL-6 e IFN γ (inmunidad mediada por célula) y el segundo produce IL4, 6,10 (inmunidad humoral). En el embarazo normal predomina la inmunidad humoral sobre la celular, pero en la preeclampsia, la celular sobre la humoral, lo que genera un aumento de la destrucción de la célula trofoblástica; por tanto, no se presenta el efecto de anclaje del embrión a la decidua, lo cual demuestra la alta tasa de aborto en mujeres con preeclampsia.^{13, 14}

Preeclampsia, síndrome de Hellp y alteraciones de la coagulación

Como ya se explicó, la alteración del proceso de placentación trae consigo una pérdida en el sistema protector de bajas presiones placentarias por las alteraciones de penetración del trofoblasto, característico de la preeclampsia, lo cual genera invasión inadecuada y oclusión consecuente de capilares, de modo que conduce a la isquemia placentaria, así como también determina hipoxia y liberación de citoquinas IL-1, IL-6,

que pasan a la circulación y generan daño a las células endoteliales en la placenta y a nivel sistémico. Esta disfunción endotelial disminuye el óxido nítrico, las prostaglandinas vasodilatadoras y aumenta la endotelina, la serotonina y procoagulantes; asimismo, tiene como consecuencia fundamental la vasoconstricción generalizada, la hipoperfusión de órganos y la coagulación intravascular diseminada. De este modo puede aseverarse que en la preeclampsia existe una disfunción endotelial sistémica.^{17,18}

El endotelio reposa sobre la íntima capa de linaje hemopoyético, cuya población mesenquimal indiferenciada se encuentra inmersa en una matriz extracelular. Esta matriz extracelular subendotelial es una superficie trombogénica que favorece la adhesión de plaquetas y la activación de la coagulación.^{17,18}

Teniendo en cuenta que se parte de un daño endotelial placentario y sistémico, básicamente es posible percatarse del significado de la placenta como favorecedora de la ocurrencia de esta entidad clínica, si se le reconoce como un órgano esencialmente constituido de endotelio; de hecho, si el endotelio es el órgano regulador de la presión sanguínea, se producirá un desbalance en la producción de sustancias vasoactivas con predominio de los FEC (angiotensina, tromboxano, prostaglandina H y endotelina), sobre los FER (prostaciclina, factor hiperpolarizante derivado del endotelio, óxido nítrico).^{14,17,18}

Lo anterior lleva a hipoxia, a la liberación de radicales libres y al daño del endotelio, por lo cual se invoca un aumento de la actividad de moléculas de cohesión intracelular (ICAM) y de las de adhesión intravascular (VCA), en valores de 350 y 1 300 ($\mu\text{g}/\text{mL}$), respectivamente, así como una disminución de vitaminas antioxidantes que perpetúan el daño, donde se podrá activar la coagulación, clasificado como CID de tipo II, teniendo en cuenta su origen.¹⁸

Considérese básico el mecanismo activador del factor XII, partiendo del daño subendotelial como esencial en esta enfermedad, además de la actividad plaquetaria; sin embargo, todavía hay autores que defienden su asociación con la vía extrínseca y argumentan la posibilidad de activación tromboplástica por la placenta, aunque este mecanismo es menos aprobado en la actualidad.¹⁸

Un hecho de importancia lo constituye la transformación plaquetaria en el curso de la preeclampsia, dado fundamentalmente por varias razones: puntaje de plaqueta bajo, incremento de volumen y aumento de microagregados plaquetarios, lo cual evidencia que estos cambios pueden preceder al inicio de la enfermedad; también se ha demostrado un aumento de la actividad de la tromboglobulina (factor plaquetario 4), considerado como expresión de actividad plaquetaria al relacionarse con los niveles de proteínas de 24 horas. Se plantea que esta enfermedad cursa con el aumento del consumo plaquetario, a lo que contribuye el desbalance entre el tromboxano, la prostaciclina y el óxido nítrico, con predominio del poder agregante del primero. Para algunos, el daño plaquetario es desencadenante y no resultado. Además, la alteración de la circulación placentaria es motivo de estimulación plaquetaria, a través del aumento de estrés de fricción, producto de la invasión trofoblástica inadecuada con flujo arterial anormal (*notches*).^{18,28}

Es válido destacar que en esta afección el aumento de la concentración de calcio intracelular es básico para incrementar la activación plaquetaria, relacionada con niveles disminuidos del AMPc.^{18,28}

La disminución de la ATIII es considerada una de las alteraciones básicas en esta enfermedad. El mecanismo del déficit no está esclarecido, pudiera ser aumento de consumo o disminución de producción hepática, por el daño de este órgano que acompaña a esta entidad clínica.¹⁸

El sistema fibrinolítico ha sido muy controvertido en la preeclampsia. Unos refieren incremento de la fibrinólisis consecutivo a CID, dado por el aumento de los PDF y disminución del plasminógeno y alfa 2 antiplasmina; otros señalan depresión de la actividad fibrinolítica debido a que aumentan los inhibidores del activador del plasminógeno.^{4,18}

La peroxidación lipídica que acompaña a la preeclampsia, favorece la permeabilidad capilar con aparición de edema y proteinuria, pero también desencadena trombosis por aumento de la actividad de trombina y liberación del inhibidor del activador del plasminógeno. La lesión en capilares de los glóbulos rojos, con la aparición de esquistocitos, observados en lámina periférica, dan crédito al daño endotelial como el disparador de los eventos relacionados con CID. En el síndrome de Hellp, los trastornos de la coagulación se presentan en 20 % de las pacientes y esta es una de las complicaciones más características.^{4, 18,22}

El endotelio de la placenta es el responsable del síndrome de Hellp y una característica de la preeclampsia es la hemoconcentración expresada por el aumento del hematocrito. En este síndrome, el predominio del cuadro de hemólisis conlleva, por el contrario, a una disminución del hematocrito y la hemoglobina por la hemólisis, lo cual facilita que el óxido nítrico, que tiene gran afinidad por el grupo Hem, pueda unirse con este. Esa unión es la responsable de la acción inhibitoria de la hemoglobina sobre este óxido. La haptoglobina capta y retira la hemoglobina libre producto de la hemólisis intravascular que contiene el óxido nítrico y forman un complejo que es retenido por el hepatocito. Como consecuencia, en el síndrome de Hellp la haptoglobina estará disminuida.^{17, 18}

Hallazgos de CID en preeclampsia y síndrome de Hellp

- Aumentan
 - Fibrinopéptido A
 - Monómeros de fibrina
 - TAT
 - Tromboxano
 - PDF
 - Calciointracelular
 - β tromboglobulina
 - PAI
- Disminuyen
 - Fibrinógeno
 - ATIII
 - Proteína C

- Precalicroína
- Plasminógeno
- α antiplasmina
- Prostaciclina
- Trombocitopenia
- AMPc

Preeclampsia genoma y proteómica

Actualmente, los aportes en el campo del estudio del genoma y la proteómica han proporcionado grandes avances en medicina perinatal, por eso es importante su descripción para el entendimiento de su participación en la aparición de la preeclampsia.³

Genoma: es el contenido de ADN de una célula haploide.³

Genómica: es el estudio sistemático de las secuencias completas de ADN de un organismo, lo cual va más allá de la simple descripción de genes para incluir las proteínas; también forma parte de las ciencias biomédicas con campo de investigación y aplicabilidad en casi todas las disciplinas.³

Proteoma: es el contenido de proteína de una célula, que varía de acuerdo con el estado en que se encuentre la célula y puede tener variaciones por estrés, fármacos, hormonas, entre otros. De esto se infiere que en cada momento y en cada célula, el perfil de la proteómica será diferente. Teniendo en cuenta que las proteínas son esenciales en los procesos celulares de los seres vivos, pueden considerarse las arquitectas de la vida, por lo que se dice que primero hay que entenderla y después conocer la célula; asimismo, están implicadas en las reacciones químicas celulares, transporte de moléculas, transducción de señales, segregación de material genético y en la producción de energía.³

Proteómica: es el estudio y caracterización del conjunto de proteínas expresadas en un genoma. Puede definirse, además, como la genómica funcional a nivel de las proteínas y como la ciencia que vincula las proteínas con sus genes. Estudia el conjunto de proteínas que puede obtenerse en un genoma.³

Metaboloma: es la expresión práctica de las reacciones bioquímicas, responsables de mantener la homeostasia corporal.²⁹

La genómica vinculada a la preeclampsia es de vital importancia su comprensión. Para que una enfermedad sea motivo de estudio genómico o genético debe demostrar su heredabilidad. En este caso, ha sido demostrada la naturaleza de distribución familiar de la preeclampsia. Así lo demuestran Chesley *et al*,³⁰ quienes plantean que el riesgo de desarrollar preeclampsia es 2,5 veces en familiares de primer orden de mujeres afectadas, con 7,5 a 65 % de recurrencia. Se considera que cada uno de los factores relacionados con la patogenia de esta enfermedad (isquemia uteroplacentaria, estrés oxidativo, inadaptabilidad inmune y alteración de placentación) pudieran tener una base genética.^{1, 31-33}

Se reconocen múltiples polimorfismos genéticos, pero entre los más estudiados figuran los siguientes:

- Polimorfismo de genes vasoactivos
M235T del gen AGT
I/D del gen ACE
E298D del gen eNOS
- Mutación y polimorfismo de genes trombofílicos
1691 factor V de Leiden>A
202010 factor protrombina>A
677C >T del gen MTHFR
- Polimorfismo de genes del estrés oxidativo
Exon 3 del gen EPHX
Exon 6 del gen LPL
- Polimorfismo de genes involucrados en la respuesta inmune e inflamatoria
308G>A del gen TNF α
1082G>A del gen IL10

Se señalan también un quinto grupo que vincula genes al proceso de inmunogenética, placentación y factores de crecimiento.¹

Se han determinado que algunos genes implicados en la placentación como ACVR2 y STOX1, así como otros implicados en la angiogénesis, tales como: el factor de crecimiento placentario (PIGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el endoglin (ENG).¹

Es válido destacar el valor que se concede al polimorfismo I/D del gen ACE, consistente en la inserción I o la supresión D, cuando existe el alelo D en heterocigosis u homocigosis. Se plantea que está aumentada la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), lo cual se relaciona con la aparición de hipertensión arterial. Por tanto, se ha relacionado la asociación del alelo D del gen ACE y la presencia de preeclampsia, de manera que se plantea también una asociación significativa con la presencia de preeclampsia recurrente.^{1,34}

Una contribución importante es el descubrimiento del gen *Catechol-O-methyltransferase*(COMT), el cual está localizado en el cromosoma 22q11.2 y codifica una enzima de degradación de catecolaminas involucradas en la homeostasis metabólica y vascular, incluyendo epinefrina, norepinefrina y estrógenos. En relación con estos últimos, el gen produce una enzima que degrada el 17- hidroxiestradiol y lo convierte en 2- metoxiestradiol (2-ME). Se ha demostrado que la supresión del (2-ME) facilita la aparición de preeclampsia severa. El polimorfismo que sustituye el nucleótido D por A, con cambio de valina por metionina, debilita la actividad del gen COMT y produce preeclampsia.^{1,2}

Es importante señalar que el polimorfismo del gen C 677T de la metilentetrahidrofolato reducta (MTHFR), se asocia con niveles elevados de homocisteína, el cual es considerado un marcador de daño vascular que produce disfunción endotelial, enfermedad vascular y preeclampsia. Los estudios actuales demuestran la asociación del gen COMT y la actividad MTHFR en la aparición de la preeclampsia.^{1, 2}

Los trabajos de proteómica relacionados con preeclampsia han aportado al esclarecimiento de esta entidad clínica. Básicamente, en lo concerniente a un mejor diagnóstico y conocimiento de la patogenia, las investigaciones de Buhimschi *et al*,³⁵ han sido las más relevantes en el campo de la proteómica.

En un estudio realizado con muestras de orina, se utilizó la espectrometría de masa para la determinación de biomarcadores en función de la clasificación clínica y se informó que las pacientes con preeclampsia tienen una única huella proteómica en la orina, lo cual establece el diagnóstico, el pronóstico e indica la inducción del parto. Las pacientes que fueron seguidas presentaron estos perfiles anormales en orina 10 semanas antes de aparecer las manifestaciones clínicas.³⁵

El fragmento de serpina 1 del aminoácido -21 carboxiterminal estuvo relacionado de forma relevante con las formas graves de la preeclampsia. Los hallazgos relacionados con la presencia de serpina 1 se presentaron en orina, suero, vellosidades placentarias y en espacios vasculares dentro de la placenta, adheridos al endotelio, donde se encontraron sedimentos perivasculares agregados en las placentas de madres con preeclampsia. La histoquímica determinó que los embarazos complicados con preeclampsia grave tuvieron aumento de la coloración de serpina 1 estromática endotelial e intravascular, en comparación con controles.^{3, 35}

Los hallazgos más evidentes fueron la existencia de material positivo acelular entre los espacios vasculares fetales adheridos al endotelio; también se encontraron agregados acelulares positivos en espacios vasculares de vellosidades que ocupan sangre materna. El anticuerpo monoclonal ATZ11 reconoce los complejos de serpina 1 oligoméricos plegables.^{3,35}

La serpina es una proteína plasmática abundante y es el inhibidor principal de la proteasa de serina de transmisión hemática. Se sintetiza en hígado, macrófagos, neutrófilos y trofoblasto. Se conoce que los aumentos de serpina 1 acompañan enfermedades como la artritis reumatoide, la vasculitis y las infecciones; también, su forma sérica identifica la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares.^{3, 35}

Los fragmentos de serpinas 1, 2 y 3 estimulan monocitos y, a su vez, activan las citoquinas características de preeclampsia. Es considerada su capacidad de fragmentación mediante un proceso de agregación, polimerización y plegamiento, de modo que son los agregados supramoleculares considerados como parte de la fisiopatología de la preeclampsia y se identifican los agregados dentro del hepatocito y la neurona, por lo que se considera forman parte de los eventos relacionados con el daño hepático y la presencia de convulsiones y/o coma.^{3, 35}

Una consideración importante es que la placenta no es fuente de producción de serpinas, sino de su depósito, aunque no es su elevación lo que evidencia el diagnóstico de preeclampsia, sino su forma fragmentada que aparece en la orina. Una formación excesiva de esta proteína se conoce como activadora del sistema renina angiotensina aldosterona, que produce vasoconstricción e hipertensión arterial.^{3, 35}

Se ha demostrado que este es un biomarcador específico para la preeclampsia y no para otras formas de hipertensión, por cuanto, es elemental como herramienta en la clasificación. Después de la descripción de la inmunorreactividad de serpina 1 en suero y orina por el método ELISA, se ha determinado aumento hasta 450 veces ($p < 0,001$) en relación con los valores determinados en los estudios controles.³⁵

Blumenstein *et al*,³⁶ identificaron en su serie, mediante electroforesis en gel, la presencia de las proteínas vitronectin y el kininógeno de alto peso molecular en plasma, asociadas a preeclampsia. Los incrementos de vitronectin se identificaron en 1,6 -1,9 veces en preeclampsia; mientras decrecía en rango de 1,5 - 1,7 veces en los controles solubles.

El vitronectin y el kininógeno proveen de un marcador temprano de actividad fibrinolítica y de activación de neutrófilos, proteasas, elastasa del endotelio, antígeno del factor VIII, con aumento de radicales libres de oxígeno y daño endotelial. Se señala que el paso de los neutrófilos en espacio intervelloso genera peroxidación lipídica y estrés oxidativo.³⁶⁻³⁸

Centlow *et al*,³⁹ definieron que la condición de la placenta humana es una fuente difícil para el estudio de la proteómica, debido a las cantidades de glucógeno y lípidos que interfieren en el proceso de aislamiento de proteínas. En su estudio, la apolipoproteína A1 fue encontrada de forma acumulada en la placenta de mujeres con preeclampsia. Al respecto, esta tiene un efecto nutricional y actúa como modificador de signos de transducción de la proteína cinasa C, considerada como proteína mitógena de actividad de cinasa, que ocasiona disfunción endotelial.

Otros autores,⁴⁰ desarrollaron la técnica de determinación proteómica mediante espectrometría de masa e identificaron el aumento de los valores en plasma de proteínas como el endoglin, PAPA y PSGI. Por otra parte, también afirmaron la existencia de cambios globales en las proteínas del plasma asociado a preeclampsia, aunque no determinaron los mecanismos de participación en esta afección, en las dos últimas.

Por su parte, Sun *et al*,⁴¹ informaron un total de 7 proteínas: PDIA3, PRDX2, ECH1, PDIA, ERP27, DLDH y TI21L, las cuales representan patrones anormales relacionados con preeclampsia y con participación en el daño placentario y endotelial.

Wang *et al*,⁴² describieron la presencia de ficolinas, moléculas que circulan procedentes de la placenta, responsables de una acción inflamatoria sistémica y el reconocimiento inmune, asociado al desarrollo de preeclampsia.

Algunos investigadores⁴³ señalan que en la placenta humana se produce un rango importante de péptidos, los cuales requieren de un balance intrínseco durante el embarazo. Cuando dicho balance sufre diferentes disturbios, se presentan cambios que pueden ser utilizados para identificar marcadores en diferentes entidades clínicas, pero expresan acciones fisiopatológicas. El mismo autor señala que la neurocinina B es un péptido identificado como neurotransmisor, causa potente constricción en el sistema porta hepático, que contribuye a los cambios hemorrágicos e isquémicos de órganos y, básicamente, en el hígado de pacientes con preeclampsia. Este se encuentra elevado en plasma de mujeres con preeclampsia y en concentraciones disminuidas en las pacientes normotensas.

La neurocinina B placentaria tiene numerosas ventajas sobre otros marcadores de preeclampsia, ya que parece ser único de esta enfermedad y, además, no se le conoce fuera del embarazo. Este marcador puede comenzar desde la novena semana de gestación, como mecanismo de suplemento sanguíneo para el feto, y es efectivo en la selección de mujeres con riesgo temprano (en el primer trimestre) de preeclampsia.⁴³

Ghariesiet *al*,⁴⁴ en un análisis de proteínas totales de la placenta, describieron la actividad disminuida de un grupo de proteínas antioxidantes, entre las cuales se las PRDX2 y PRDX3.

Un grupo importante de proteínas están vinculadas como marcadores de diagnóstico de preeclampsia, pero no se mencionan ya que en esta revisión solo son de interés de las vinculadas con los cambios fisiopatológicos.

Vasculogénesis y angiogénesis

En la fisiopatología de la preeclampsia, está propuesta la disfunción endotelial (*pivote*), por tanto, hoy día el proceso de vasculogénesis y angiogénesis tiene mucha fuerza en los cambios que ocurren en la placenta.^{6, 45}

En el desarrollo vascular de la placenta, se señalan 3 estadios, a saber:

1. Inicial de vasculogénesis
2. Angiogénesis ramificada (gemación angiogénica ramificada)
3. Angiogénesis no ramificada (gemación angiogénica no ramificada)^{6,45,46}

La vasculogénesis es la formación de nuevos vasos; la angiogénesis, la formación de nuevos lechos vasculares a partir de otros preexistentes.⁶

Se describen numerosos factores angiogénicos, pero los más importantes en este proceso son el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), así como la familia de proteínas de la angiopoyetina (ANG). Estudios recientes sugieren que el VEGF, el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el FGF son los principales factores de crecimientos angiogénicas en la placenta.^{6,14,45}

El VEGF es una proteína hemodimérica de 46 KD, que actúa fundamentalmente en las células endoteliales, donde puede inducir cambios en la expresión genética de estas, con la estimulación del proceso de migración, de división y con el aumento de los niveles de calcio. Se le considera, además, con actividad mitogénica amplia en las células endoteliales de microvasculatura y macrovasculatura de arterias, venas y vasos linfáticos. En relación con dicha actividad, se le considera solo selectiva de las células endoteliales y se le atribuye participación en el aumento de la permeabilidad vascular, en la actividad del plasminógeno y en el factor tisular.^{6,45}

El PIGF, el primero en ser identificado, actúa sobre el trofoblasto veloso y en la túnica media de los vasos de mediano calibre. Sus efectos son dependientes de su unión al receptor VEGF R-1; el FGF, estimula la proliferación de las arterias uterinas, fetales y placentarias; las ANG 1 y 2 son consideradas como participantes en el proceso final de la angiogénesis. La ANG 1 tiene actividad mitogénica débil y causa maduración de las células endoteliales; la ANG 2 promueve mayor plasticidad endotelial y mejor respuesta al estímulo del VEGF.^{6,45,46}

Es importante mencionar que en el suero de gestantes y en los vasos umbilicales se ha identificado una forma soluble FIT-1 (sFIT-1), cuya acción, según se ha demostrado, es el inhibir del VEGF, por tanto, es considerada una proteína antiangiogénica.⁴⁵

La endoglina es un correceptor celular para el factor de crecimiento tumoral beta que se encuentra en trofoblasto y células endoteliales, cuya actividad está dada por su participación en la angiogénesis, en la diferenciación celular y en la regulación del

óxido nítrico mediante la actividad del óxido nítrico sintetasa; sin embargo, la forma soluble de la endoglina (sENG) tiene efectos antiangiogénicos e inhibe la unión de esta con el FGF – beta en las células endoteliales.⁶

La vasculogénesis y angiogénesis van a necesitar de mecanismos reguladores entre los diferentes factores de crecimiento y su actividad de regulación en el endotelio. El VEGF es considerado como el factor principal que regula la formación y maduración vascular, pero los vasos son estabilizados por otros factores angiogénicos como la ANG- 1 y la efrina B-12, los cuales son de gran valor en la remodelación y maduración vascular de vasos neoformados.^{6,45,47}

La vasculogénesis tiene su inicio cuando comienza la formación de la vellosidad primaria en los primeros 15 días posterior a la concepción. Durante este período se forman las células del trofoblasto y después de los 22 días de la concepción, comienza un proceso mediante el cual se regula una invasión por células mesodérmicas de origen embrionario, que determinan la aparición de la vellosidad.⁶

Durante la próxima semana las células mesenquimatosas derivadas del mesodermo extraembrionario van a diferenciarse en hemiangioblastos, que posteriormente se dividirán en células angioblásticas, endoteliales y hemopoyéticas. Un proceso posterior (coalescencia), genera la formación del vaso primario con la aparición de lumen, lo cual conforma un sistema de red capilar primaria.^{6,14 45}

A partir de la formación de la red capilar primaria y hasta el final del primer trimestre del embarazo, los nuevos vasos se generan mediante angiogénesis ramificada que se produce a partir de los vasos ya existentes; por tanto, la gemación angiogénica ramificada es la gemación y agrandamiento de vasos preexistentes para formar una red de vasos interconectados, característico de la vasculatura mediana. Al final del tercer trimestre, la arquitectura vascular vellosa presentará el cambio de angiogénesis ramificada a no ramificada, donde los vasos se caracterizan por aumentar de tamaño, pues, con el progreso de la gestación, los capilares terminales se dilatan y forman sinusoides, que son los vasos que disminuyen la resistencia y presentan alta capacitancia.^{6, 45}

Se considera que la tirosina cinasa-1 libre (sFlt1) se encuentra elevada en suero de preeclampsia y placenta. Esta proteína se une al receptor del VEGF y del PlGF e impide la interacción de estos factores de crecimiento con los receptores de membrana de la célula endotelial, lo cual conduce luego a la aparición de disfunción endotelial. En la preeclampsia clínica se presentan niveles elevados de sFlt1 y, coincidentemente, disminución de las concentraciones de VEGF y PlGF en sangre; también se señala su aparición antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de la enfermedad.⁴⁵⁻⁴⁸

Estudios experimentales en ratas señalan que la administración exógena de sFlt1 conduce a la aparición de hipertensión, proteinuria y glomerulonefritis. Por otra parte, el exceso de sFlt1 se considera como una importante actividad en la génesis de la preeclampsia y su concentración disminuye inmediatamente después del parto, lo que refleja su posible origen placentario. Se ha considerado que la forma soluble del endoglin es capaz de aumentar la permeabilidad vascular y la hipertensión en el embarazo.^{6,45,49}

Un descubrimiento reciente enfatiza que la combinación de endoglin y sFlt1 se conjugan para desencadenar disfunción endotelial y preeclampsia.⁴⁵

Actualmente, la evidencia señala que la fisiopatología de la preeclampsia está fuertemente vinculada con el equilibrio entre las proteínas angiogénicas y antiangiogénicas y, por tanto, los datos sugieren que un exceso circulante de sFlt1 y su relación con niveles decrecidos de PlGF y VEGF desempeñan un rol importante en la patogenia de la preeclampsia.

Se plantea que los niveles incrementados de sFlt1 aparecen 5 semanas antes de que se evidencien las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se conoce que la proteína sFlt1 estará elevada en la placenta y suero de mujeres con preeclampsia y que se adhiere a los receptores del PlGF y VEGF, con el decrecimiento ya señalado de estos factores y gran disfunción endotelial; aspectos que constituyen la base del daño placentario que desencadena los cambios fisiopatológicos en gestantes con preeclampsia.^{6,45,48-50}

Con la presente revisión se ofrece a la comunidad médica, específicamente a los obstetras, un valioso material de consulta, que contempla las teorías más actualizadas y aceptadas en relación con la fisiopatología de la preeclampsia, de manera que podrán profundizar en la génesis de la enfermedad, lo cual repercute en la toma de mejores decisiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valderrama Aguirre A, Gallo D, Cifuentes R. Cuáles son los avances de la genómica y la proteómica en el tamizaje y/o predicción de la preeclampsia? Rev Colombiana Obstet Ginecol. 2011; 62(1):64-70.
2. Jiménez Cotes E, Martínez Sánchez L, Vargas Grisales N, Agudelo Vélez, Ortiz Trujillo I. Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica. Rev Chilena Obstet Ginecol. 2013;78(2):148-53.
3. Nápoles Méndez D. Algunos marcadores de la proteómica en medicina materno fetal. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2013;39(2)
4. Gary Cunningham F, Mc Donald PC, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hankins G, et al. Williams Obstetricia. 20 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998.
5. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial [citado 11 Jun 2015].
6. Briones Vega CG, Meneses Calderón J, Moreno Santillán AA, González Díaz JI, Díaz Ponce de León MA, Briones Garduño JC. Preeclampsia: una nueva teoría para un viejo problema. Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int. 2008; 22(2): 99-104.
7. Hunter SK, Martin M, Benda JA, Zlatnik FJ. Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. Obstet Gynecol. 1995;85:819.
8. Hinselmann H. Die eklampsie. Chicago: Bonn Cohen: 1924.
9. Dieckmann WJ. The toxemias of pregnancy. 2 ed. St. Louis: Mosby;1952.
10. Gant NF, Chand S, Whalley PJ, Mac Donald PC. The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. Obstet Gynecol. 1974;43:854.

11. Moldenhauer JS, Sibai BM. Hypertensive disorders of pregnancy. En: Danforth's Obstetrics and Gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
12. Sánchez Iglesias JL, Izquierdo González F, Llurba E. Estados hipertensivos del embarazo. Concepto, clasificación, estudio de las diversas formas. En: Fundamentos de obstetricia (SEGO). Madrid: Gráficas Marte; 2007.
13. Pacheco Romero J. Del editor sobre las guías de hipertensión en el embarazo del ACOG. Rev Peruana Ginecol Obstet. 2013 [citado 11 junio 2015]; 59(4).
14. Lacunza Paredes RO, Pacheco Romero J. Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. Rev Peru Ginecol Obstet. 2014 [citado 11 junio 2015];60(4).
15. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Fetal Diagn Ther. 2012;31(3):141-6.
16. Silvera Arenas LA, Menezes D, Mota E, Arana Pino A, Lenzi H, Barrios de Zurbarán C. Enfermedad hipertensiva específica del embarazo (preeclampsia): estudio de la matriz extracelular (colágeno I y III, fibronectina). Salud Uninorte. 2001;15(1):3-9.
17. Barrios G. Endotelio y síndrome de Hellp. Endotelio e islotes pancreáticos del diabético. Acta Med Coloma. 2001 [citado 11 junio 2015]; 26 (4).
18. Nápoles Méndez D, Nápoles García AD. Hemostasia normal y coagulación intravascular diseminada en obstetricia. MEDISAN. 2012 [citado 11 Jun 2015]; 16(3).
19. Gutiérrez Aguirre CH, Alatorre Ricardo J, Cantú Rodríguez O, Gómez Almaguer D. Síndrome de Hellp, diagnóstico y tratamiento. Rev Hematolog Mex. 2012;13(4): 195-200.
20. Wasserstrum N, Cotton D. Vigilancia hemodinámica en la hipertensión grave provocada por el embarazo. Clin Perinatol. 1986;4:751-70.
21. Clark SL, Cotton DB. Clinical indication for pulmonary artery catheterization in the patient with severe preclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158(3):453.
22. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179(5):1359-75.
23. Fescina R, De Mucio B, Ortiz EL, Jarkin D. Guías para la atención de las principales emergencias obstétricas. Salud Sexual y Reproductiva. Montevideo: CLAP/SMR 2012.
24. Herrera J, Cáceres D, Arévalo M, Gracia B, Hurtado H. Calcio ácido linoleico en la prevención de la preeclampsia y la hipertensión arterial inducida por el embarazo. Colombia Med. 1996; 27(3/4):125-33.

25. Belizan JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema, proteinuria and hypertension gestosis. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:2202.
26. Broughton Pipkin F. Fortnightly review: the hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ.* 1995;311:609-613.
27. Williams PJ, Broughton P. The genetics of preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. Best practice research. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;25:405-17.
28. Terán Torres E, Hernández I, Racines M, Escudero C, Vivero S. Función plaquetaria durante el embarazo normal y la preeclampsia. *Rev Ecuatoriana Ginecol Obstet.* 2000;7(3):274-7.
29. Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, Nelson DM, et al. First trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study. *Prenat Diagn.* 2011; 31(10): 990-4.
30. Chesley LC, Annitto JE, Cosgrovein RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1968; 32:303-11.
31. Suárez González JA, Gutiérrez Machado M, Cairo González V, Marín Tápanes Y, Rodríguez Roelo L, Veitía Muñoz M. Preeclampsia anterior como factor de riesgo en el embarazo actual. *Rev Cubana Ginecol Obstet.* 2014;40(4):368-77.
32. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides K. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11 – 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:66–74.
33. Suárez González JA, Gutiérrez Machado M, Cabrera Delgado MR, Corrales Gutiérrez A, Salazar ME. Predictores de la preeclampsia/eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2011;37(2):154-61.
34. Cué Brugueras M. Estado actual de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. *Rev Cubana Farm.* 2011;45(4):469-70.
35. Buhimschi IA, Zhao G, Funai E. Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of serpin-1 and albumin as biomarkers of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:551.
36. Blumenstein M, Prakash R, Cooper G, North R. Aberrant processing of plasma fibronectin and high molecular weight kininogen precedes the onset of preeclampsia. *Reproductive Sciences.* 2009 [citado 11 Jun 2015]; 000(00).
37. Revisión de la Guía Europea de manejo de hipertensión: documento de la Sociedad Europea de Hipertensión. *J Hypertens.* 2009; 27:2121-58.
38. Villanueva Egan LA, Collado Peña SP. Conceptos actuales sobre la preeclampsia-eclampsia. *Rev Fac Med UNAM.* 2007 [citado 11 Jun 2015]; 50(2).
39. Centlow M, Hansson S, Welinder Ch. Differential proteome analysis of the preeclamptic placenta using optimized protein extraction. *J Biotech.* 2010;9(2):1-9.

40. Blankley RT, Gaskell SJ, Whetton AD, Dive C, Baker PN, Myers JE. A proof of-principle gel free proteomics strategy for the identification of predictive biomarkers for the onset pre- eclampsia. *BJOG*. 2009;116 (11):1473-80.
41. Sun LZ, Yang NN, De W, Xiao YS. Proteomic analysis of proteins differentially expressed in preeclamptic trophoblasts. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64:17-23.
42. Wang CC, Yim KW, Poon TC. Innate immune response by ficolin binding in apoptotic placenta is associated with the clinical syndrome of preeclampsia. *Clin Chen*. 2007;53(1):42-52.
43. Page NM, Kemp F, Butlin D, Lowry Ph. Placental peptides as markers of gestational disease. *Reproduction*. 2002;123(4):487-95.
44. Gharesi Fard B, Zolghadri J, Kamali Sarvestani E. Proteome differences of placenta between pre-eclampsia and normal pregnancy. *Placenta*. 2010;31(2):121-5.
45. Herraiz García I, López Jiménez AE, Gómez Arriaga PI, Escribano Abad D, Galindo Izquierdo A. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PlGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagn Prenat*. 2011; 22(2):32-40.
46. Carem G, Greene M. Control of hypertension in pregnancy? If some if good, is more orse? *N Engl Med*. 2015 [citado 11 Jun 2015];372:475-6.
47. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, *et al*. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015 [citado 11 junio 2015]; 372:407-17.
48. Vigil De Gracia P, Suárez Rojas J, Ramos E, Reyes O, Collantes J, Quintero A, *et al*. Incidence of eclampsia with Hellp syndrome and associated mortality in Latin America. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 [citado 11 junio 2015];129(3).
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010 [citado 11 Jun 2015].
50. León Álvarez JL, Pérez Caballero MD. Un siglo de terapia antihipertensiva. Puesta al día en el siglo XXI. *Rev Cubana Med*. 2012 [citado 11 Jun 2015]; 51(2).

Recibido: 22 de julio de 2015.

Aprobado: 22 de julio de 2015.

Danilo Nápoles Méndez. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba.
Correo electrónico: danilon@medired.scu.sld.cu