



SECCIÓN ARTÍCULOS DE REVISIÓN DE TEMA
REVISTA CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD
Año 10 Vol. 1 N° 12 - 2010 (Pags. 146 - 155)

PREECLAMPSIA: NUEVAS ETIOLOGÍAS

**Gerardo Rafael Chávez Dulce,¹ Ángela Patricia Tejada Córdoba,² Diana Vanessa Suárez Ayala,³
Fleider Leovani Gómez Cabrera,⁴ Juan Sebastián Cabrera Fierro,⁵ Claudia Figueroa⁶**

Fecha de recepción: Junio 21- 10

Fecha de aceptación: Octubre 29 - 10

RESUMEN

La preeclampsia afecta entre el 5 y 7% de todas las mujeres embarazadas y sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad materna y perinatal, es particularmente devastadora en los países en desarrollo. La etiología de la preeclampsia es desconocida. En la actualidad, cuatro hipótesis son objeto de investigación exhaustiva: (1) Disfunción de la perfusión placentaria con aumento de factores angiogénicos y bioquímicos, (2) Alteraciones metabólicas relacionadas con el incremento de las adipocinas, (3) Inadecuada adaptación inmune y (4) Factores genéticos relacionados con la expresión de genes implicados en esta patología.

Palabras clave: Preeclampsia; etiologías; hipertensión; embarazo

ABSTRACT

Preeclampsia affects between 5% and 7% of all pregnancies and remains a major cause of maternal and perinatal mortality and morbidity, and it is particularly devastating in developing countries. The etiology of preeclampsia is unknown. At present, 4 hypotheses are the subject of extensive investigation, as follows: (1) Dysfunction of placental perfusion with increased angiogenic and biochemical factors, (2) Metabolic disorders related to the increase in adipokines, (3) Inadequate immune adaptation and (4) Genetic factors related to the expression of genes involved in this pathology.

Key words: Preeclampsia, etiologies, blood pressure, pregnancy

-
1. Estudiante último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: rachamed076@hotmail.com
 2. Estudiante último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: anpateco@hotmail.com
 3. Estudiante último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: divane30@hotmail.com
 4. Estudiante último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: fleilegoc@hotmail.com
 5. Estudiante último año de Medicina. Universidad de Nariño. e-mail: juansebastian07@gmail.com
 6. Médica Epidemióloga. Docente Programa de Medicina Universidad de Nariño. e-mail: claudialilifg@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia afecta entre el 5% y 7% de todas las embarazadas y es causa de entre el 7% al 15% de mortalidad materna.¹ La preeclampsia en Colombia es la principal causa de mortalidad materna y se asocia con un aumento de cinco veces en la mortalidad perinatal. Se ha postulado que se trata de un desorden que obedece a múltiples causas, y que una serie de factores nutricionales, socioeconómicos, genéticos y medioambientales conducen a una alteración de la función caracterizada por una alteración en la producción de sustancias vasoactivas, especialmente de óxido nítrico y prostaglandinas, y de radicales libres prooxidantes. Además el peso de estos factores de riesgo varía dependiendo del nivel de desarrollo socioeconómico alcanzado por una determinada sociedad.²

A pesar de los recientes progresos, del esfuerzo y de la importancia de esta patología en la Salud pública, su etiología y fisiopatología siguen siendo desconocidas. Las diversas teorías incluyen placentación anormal, inadecuada adaptación cardiovascular en el embarazo, mecanismos genéticos e inmunológicos, respuesta inflamatoria y hormonal y factores angiogénicos.

Para esta revisión de literatura se realizó la búsqueda de la literatura en Medline incluyendo Pubmed con la instrucción: (etiology OR cause) AND (preeclampsia OR pregnancy-induced hypertension OR pregnancy hipertensión) de los últimos 10 años con limitación de idiomas (inglés).

Nuevos factores de riesgo en la preeclampsia

Se asocian diferentes factores de riesgo, algunos de ellos muy bien documentados y conocidos (familiares, comorbilidades en gestantes, etc.) y otros que en las últimas décadas están siendo estudiados, se incluyen infección materna,

primipartenidad, siendo estos importantes dentro de la etiología de la preeclampsia.³

Primipaternidad: Por lo general, la preeclampsia se considera enfermedad del primero de los embarazos. El antecedente de uno normal se vincula con una incidencia muy disminuida de preeclampsia; incluso un aborto previo provee alguna protección a este respecto. El efecto protector de la multiparidad se pierde con un cambio de compañero. Robillard y colaboradores introdujeron el término primipaternidad en un estudio de la relación entre preeclampsia grave y cambios en los patrones de paternidad en múltiparas. Debido a que los patrones de paternidad cambiante tuvieron vínculo significativo con la preeclampsia en múltiparas pero no en las hipertensas crónicas y las testigos, los autores sugirieron que la preeclampsia pudiera ser un problema de la primipaternidad más bien que de la primigravidez.

Exposición a esperma: La duración de la cohabitación sexual es una determinante importante como factor de riesgo. Klonoff, Robillard y sus colaboradores publicaron acerca de la exposición a los espermatozoides como protección contra la preeclampsia. De estos estudios se desprende: los métodos de barrera pueden contribuir con hasta 60% de los casos de preeclampsia. Tanto en primigestantes como en múltiparas, la duración de la cohabitación sexual antes de la concepción tuvo relación inversa con la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo. Al tomar a las mujeres con cohabitación durante más de 12 meses como referencia, se demostró que un periodo de cohabitación de cero a cuatro meses se vinculaba con un riesgo relativo aproximado usual de 11.6, uno de cinco a ocho meses con uno de 5.9 y uno de 9 a 12 meses con uno usual de 4.2.

Infección materna: Algunos autores han sugerido que la inflamación juega un papel clave

en la causa de preeclampsia y sus manifestaciones. Conde-Agudelo y col. en su revisión sistemática y meta-análisis examinaron la relación entre la infección materna y preeclampsia (al aumentar el riesgo de aterosclerosis uteroplacentaria aguda) y/o su potenciación (mediante la amplificación de la respuesta materna inflamatoria sistémica), encontrando que el riesgo de preeclampsia fue mayor en las mujeres embarazadas con infección del tracto urinario y la enfermedad periodontal.⁴

Hipótesis actuales en la preeclampsia

Actualmente, se plantean 4 hipótesis, las cuales son objeto de investigación exhaustiva.

1. Disfunción de la perfusión placentaria - factores angiogénicos - bioquímicos

La disfunción de la perfusión placentaria provoca isquemia y el paso de sustancias al torrente sanguíneo materno causando disfunción en las células endoteliales. Hung y col. encontró en su estudio con placentas que provenían de mujeres con embarazos normales que el estrés oxidativo de la placenta es un paso clave intermediario en la preeclampsia, y precipita el paso de fragmentos de apoptosis a la circulación materna, muestra además que la perfusión placentaria intermitente, secundaria a la invasión trofoblástica deficiente de las arterias del endometrio, lleva a una isquemia-reperfusión incrementando la liberación de citocromo *c* de la mitocondria con el incremento posterior de lactato deshidrogenasa.⁵ Considerando así que la calidad de la perfusión placentaria es uno de los factores más importantes en la fisiopatología de la preeclampsia. Allaire y col. encontró un aumento en la expresión de mediadores de la apoptosis (la expresión del ligando Fas fue significativamente menor y la expresión de Fas significativamente mayor en el grupo estudio en comparación con los controles) tomando como muestras las placentas de 31 mujeres con preeclampsia y 31 controles normotensos,

encontró además que el porcentaje de núcleos apoptóticos fue significativamente más alto para el grupo de estudio que para los controles.⁶

Factores angiogénicos en la preeclampsia

En varias revisiones se describe el imbalance de factores angiogénicos y antiangiogénicos que además confieren patrones fenotípicos en alteraciones a nivel de la placentación,⁷ en lo que respecta un potencial futuro tanto para el diagnóstico como para su tratamiento.

Factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF) y factor de crecimiento plaquetario (PIGF):

La angiogénesis es crítica para el éxito de la placentación. Tanto el VEGF como el PIGF promueven la angiogénesis mediante la interacción con la familia del receptor de VEGF. Si bien ambos factores de crecimiento son producidos por la placenta, los niveles séricos de PIGF se elevan de forma mucho más significativa en el embarazo. Ambos son de composición similar de aminoácidos, son potentes agentes angiogénicos que contribuyen en la proliferación trofoblástica normal y la implantación; hasta el punto en que se ha propuesto que la pérdida de un balance en la concentración de estos factores es crucial para el desarrollo de la preeclampsia.⁸

El encontrar niveles bajos en el segundo trimestre del embarazo se ha visto asociado al trastorno hipertensivo y, el uso de anticuerpos anti VEGF como en el tratamiento sistémico del cáncer, se asocia a la aparición de proteinuria.

En varios estudios, se ha demostrado que el PIGF sérico disminuye en la preeclampsia. Esto probablemente asociado con los elevados niveles circulantes del receptor 1 del factor soluble de crecimiento endotelial vascular (sFlt-1), factor antiangiogénico, que disminuye la producción de PIGF en la placenta preecláptica. En el embarazo normal se produce un aumento persistente del PIGF los primeros 2 trimestres, con un pico máximo a las 30 y 32 semanas,

y una posterior disminución, provocada por un incremento en la concentración de sFlt-1 entre las 33 a 36 semanas de gestación, la cual se mantiene hasta el final del embarazo. Las concentraciones de PIGF en mujeres que desarrollaron preeclampsia fueron más bajas que en las pacientes controles normotensas.

En la preeclampsia, se ha observado una disminución considerable de la concentración de PIGF durante las 5 semanas anteriores al inicio de la enfermedad. Taylor et al demostraron que la concentración sérica de PIGF disminuyó en las mujeres que desarrollaron posteriormente preeclampsia.

En 2003, Maynard et al también observaron que los niveles séricos de VEGF y PIGF fueron menores en mujeres con preeclampsia. El VEGF es un potente mitogénico y angiogénico para las células endoteliales. Actúa sobre 2 receptores, VEGFR-1 y VEGFR-2, jugando un papel muy importante en la patogénesis de la preeclampsia. El VEGF total muestra una modesta elevación en preeclampsia.

Receptor 1 del factor soluble de crecimiento endotelial vascular (sFlt-1): El receptor 1 del factor soluble de crecimiento endotelial vascular (sVEGFR-1) o como se conoce también “soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)” es una proteína que normalmente actúa adhiriéndose a PIGF y VEGF, y de esta manera induce disfunción endotelial. Se cree es uno de los péptidos claves en el desarrollo de la preeclampsia, se une y neutraliza la acción angiogénica de VEGF Y PIGF. Por eso, en las mujeres que desarrollan preeclampsia, las concentraciones de PIGF y VEGF circulante se encuentran disminuidas, de hecho, el Flt-1 se encontró sobre-expresado en un estudio realizado en ratas embarazadas (desarrollaron proteinuria, hipertensión y falla del endotelio glomerular).⁹

Recientes trabajos han demostrado un aumento en la producción placentaria y de niveles séricos de sFLT-1 en pacientes con preeclampsia (Ahmad y Ahmed, 2004, Chaiworapongsa et al., 2004; Koga et al., 2003; Maynard et al., 2003; Shibata et al.). Sus valores se correlacionan con la severidad de la enfermedad, disminuye después del parto y está aumentada en las nulíparas (uno de los principales factores de riesgo asociados a la preeclampsia) cuando se compara con multíparas. Maynard y col. demostraron que el ARNm de la sFLT1 es regulado de forma positiva en las placentas de estas pacientes, llevando a un incremento de sus concentraciones a nivel sistémico.¹⁰ Se ha demostrado, que las concentraciones de sFlt-1 en mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia, aumentan a las 21-24 semanas de gestación, con un pico a las 29-32 semanas, a diferencia de pacientes control, en quienes las concentraciones séricas de esta proteína permanecen constantes hasta la semana 33-36 de gestación, cuando empiezan a aumentar gradualmente hasta el momento del parto.

Investigaciones recientes han respaldado la conclusión de que la expresión en placenta, y los niveles en suero de sFlt-1 se incrementan durante la preeclampsia en comparación con los embarazos normales. En el posparto los niveles de sFlt-1 decrecen dramáticamente tanto en mujeres normales como en preeclámpticas. En mujeres con preeclampsia las concentraciones de sFlt-1 son más altas y de inicio más temprano (antes de la semana 35), y dichos niveles se asocian con enfermedad más severa. Muchos estudios mencionan haber observado estadísticamente al sFlt-1 como un potencial predictor de preeclampsia.

En un estudio caso-control que mide los niveles de sFlt-1, VEGF, y PIGF, los investigadores demostraron que el nivel sérico de sFlt-1 aumentó en las mujeres que desarrollaron

preeclampsia (21-24 semanas) en comparación con las mujeres que no desarrollaron preeclampsia, mientras que los niveles séricos de VEGF y PIGF descendían. Además, el nivel sérico de sFlt-1 fue mayor en mujeres que desarrollaron preeclampsia grave o preeclampsia precoz (<34 semanas) que los de las mujeres que desarrollaron preeclampsia leve.

Hay evidencia que sugiere compromisos a nivel del endotelio hepático, por ejemplo, es extremadamente sensible a VEGF que es producido por el epitelio visceral (podocitos) y puede explicar por qué la disfunción renal es importante y es un marcador temprano de la enfermedad. VEGF es necesario para mantenimiento normal de fenestraciones celulares del endotelio glomerular (Ballermann, 2005; Maharaj et al., 2006). Hay reportes de pacientes que han recibido antagonistas de VEGF para el tratamiento del cáncer y pueden desarrollar hipertensión, proteinuria y activación endotelial. En preeclampsia hay una reducción significativa de VEGF en el hígado debido a un exceso de sFlt-1 a nivel glomerular con cambios endoteliales y proteinuria.¹¹

Regulación de sFlt-1 e hipoxia placentaria:

Los datos clínicos de pacientes que desarrollan preeclampsia se acompañan de una disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario. La condición hipoxica estimula la expresión de numerosas proteínas proangiogénicas en endotelio y células tumorales incluyendo *Endotelina*, *VEGF* y *Flt-1*. El factor 1 inducido por la hipoxia (HIF1 alfa) regula VEGF y gen de transcripción Flt-1, y tanto los niveles de proteínas de HIF1 alfa como el HIF2 alfa están elevados en la placenta preecláptica.¹² La baja oxigenación en citotrofoblasto primario y vellosidades causa aumento en la expresión de sFlt-1 (estimulado por la hipoxia).

En un estudio se identificaron alteraciones secundarias a hipoxia relacionadas con proteínas

como hCG y sFlt-1 y se detectaron: desoxirribosa y ácido hexadecanoico, treitol y eritritol que se relacionaron con cambios en la tensión de oxígeno (hipoxia).¹³

Entre estos, eritritol se detectó en niveles reducidos de oxigenación, como 2-desoxirribosa en mayor concentración, al ser liberado de las células, mediante un transporte activo de tejidos o células apoptóticas después de la lisis, como mecanismo secundario a la hipoxia.

Como se predijo, la expresión de VEGF también se incrementó, pero la VEGF libre y PIGF en el sobrenadante fueron bajas, sugiriendo que la inducción sFlt-1 superó la producción de VEGF resultante en un estado neto antiangiogénico. Por otra parte, hay una mayor expresión de sFlt-1 tanto in vitro como en modelos in vivo de la hipoxia placentaria (Nevo et al., 2006). Más recientemente, se ha informado que la isquemia uteroplacentaria inducida en primates resultó un fenotipo como preeclampsia que fue acompañado por la elevación de circulación sFlt-1 (Makris et al., 2007). En conjunto, estos datos sugieren que la isquemia placentaria o hipoxia por sí solo puede ser suficiente para inducir sFlt-1 a través de la preeclampsia.

Endoglin: La endoglin es un correceptor de los factores de transformación beta 1 (TGF-B1) y beta 2 (TGF-B2), es expresado en las membranas de células endoteliales y del sincitotrofoblasto, es una glicoproteína antiangiogénica actúa como marcador para la preeclampsia según lo demuestran estudios recientes.

En un embarazo normal, sus concentraciones disminuyen en el primer y segundo trimestre y se eleva en el tercero, pero al igual que el sFlt 1 se encuentra elevada en el suero de las pacientes preeclápticas, cual se relaciona con el desarrollo de parto pretérmino (en las semanas 17-20).¹⁴

Se conoce que la endoglina soluble puede dañar la unión de TGF-B1 a los receptores endoteliales, disminuyendo la vasodilatación endotelial activada por la óxido nítrico sintetasa.

Por tal, es apoyada en la patogénesis de la preeclampsia. Se encuentra en la sangre de mujeres con preeclampsia hasta 3 meses antes de los signos clínicos de la preeclampsia, su nivel en la sangre materna se correlaciona con la severidad de la enfermedad. También tiene una relación sinérgica con sFlt-1. Rana y col. al sobre-expresarla en ratas embarazadas asocio un incremento en la permeabilidad vascular e hipertensión. Estos síntomas se agravan con la sobreexpresión de sFlt-1, lo que resulta en el síndrome HELLP, como lo demuestra la necrosis hepática, hemólisis, y de infarto de placenta.¹⁵ Un estudio de casos y controles doble ciego, publicado en 2006,¹⁶ demostró que los niveles séricos de endoglina se elevaban normalmente los últimos dos meses de gestación, en cambio, en las mujeres que desarrollaban preeclampsia, se elevaban más tempranamente y su pico coincidía con el inicio de la enfermedad clínica y era aún mayor el aumento en aquellas que desarrollaban preeclampsia tempranamente.

Factores bioquímicos en preeclampsia

Fibronectina y proteínas oxidativas en plasma materno: La determinación en plasma materno de fibronectina y hallazgos de productos proteicos oxidativos (AOPP) puede ser usado como factores predictores de preeclampsia.¹⁷ Al respecto se realizó un estudio prospectivo tipo cohortes con 100 maternas con alto riesgo de preeclampsia para valorar estos parámetros, midiendo sus niveles entre la semana 19 y 25 de gestación.

Encontraron niveles significativamente altos de fibronectina plasmática en aquellas pacientes que continuaron hacia el desarrollo de preeclampsia comparada con el grupo de normotensas ($p < 0.0001$). El análisis mediante

la curva ROC mostró que niveles de fibronectina superiores a 360mg/dl son predictores positivos para preeclampsia; la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativo fueron de 57%, 92%, 73% y 85% respectivamente, al que se obtuvo un OR de 7.38. De manera contraria no se encontraron valores referentes a AOPP en el segundo trimestre que la apoyen como predictor en esta patología, llegando a concluir que su concentración plasmática en esta época de la gestación no se ve alterada.

Palma Días y Col. sugiere que es importante el uso combinado de marcadores para mayor especificidad, frente a ello, agrega además el uso de Doppler de la arteria uterina cual demuestra una subsecuente complicación de insuficiencia placentaria.

En la fisiopatología de la preeclampsia juegan un papel muy importante el daño endotelial y el estrés oxidativo, por los cuales se han notado múltiples mecanismos protectores que van en contra de este, como son mecanismos antioxidantes intactos en células que frenan su avance, ya que un estrés oxidativo se define como un desbalance entre factores preoxidantes y antioxidantes, con inclinación a agentes preoxidantes (demostrados mediante peroxidación lipídica) para que incida en su aparición.

Proteína placentaria 13 (PP13): Es una proteína de 32 KDa que se expresa de forma importante por la placenta, está involucrada en la implantación placentaria y la remodelación de la vasculatura materna. Durante el embarazo normal se eleva de forma gradual, pero se han demostrado concentraciones anormalmente bajas en las semanas 11-13 del embarazo en las pacientes que desarrollan preeclampsia y restricción del crecimiento fetal.¹⁸ Un estudio de tipo casos y controles afirma esta teoría.¹⁹ Además, un estudio posterior arrojó bajos niveles de PP13 en las semanas 9-11 en estas pacientes.

Para mayor especificidad Nicolaides y Col. la asociaron a Doppler de la arteria uterina al principio del embarazo.

Gonadotropina coriónica humana (hCG):

Los primeros estudios reportaron elevadas concentraciones de hCG en preeclámpticas. A las 15 semanas aumenta el riesgo, y un estudio retrospectivo encontró una correlación entre las concentraciones de hCG en el segundo trimestre y el riesgo de aparición de preeclampsia en multíparas. Lamentablemente tiene una baja sensibilidad.

Alfafetoproteína: Después de haberla identificado como una herramienta de pesquisa para alteraciones del tubo neural, se ha evaluado su potencial como marcador de preeclampsia, sin embargo sus datos son contradictorios. Su sensibilidad moderada ha limitado sus resultados.

Proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A):

Es un gran complejo proteico glicosilado producido por el trofoblasto en desarrollo. Inicialmente se utilizaba como marcador de Síndrome de Down, ahora tras demostrar su responsabilidad en la fijación de las proteínas al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), se ha visto utilidad para la detección precoz del trastorno hipertensivo. Hace 30 años demostró que se eleva inicialmente en las preeclámpticas. Estudios posteriores han demostrado que concentraciones bajas durante el primer trimestre están asociadas con la preeclampsia y otras complicaciones del embarazo (mayor utilidad en restricción del crecimiento intrauterino).

2. Alteraciones metabólicas

Con el padecimiento de alteraciones metabólicas el tejido adiposo aumenta la cantidad de adipoquinas pro y anti inflamatorias liberadas, sustancias que están implicadas en muchas de

las manifestaciones clínicas llevando a diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia. Los niveles anormales de adipoquinas (leptina y adiponectina) se han unido a complicaciones durante el embarazo.

La leptina es el producto de los genes OB, en la preeclampsia se ha visto un aumento en los niveles de leptina y una disminución en los niveles de adiponectina. Durante la gestación, la leptina es producida por el tejido adiposo materno y la placenta, aumenta de modo progresivo hasta duplicarse alrededor de la semana 14 y permanece alta hasta el parto. Este aumento no altera el consumo energético materno, por lo que se considera el embarazo un estado de resistencia hipotalámica a la leptina. Además, en el feto, la leptina es un factor de crecimiento que aparece desde la etapa embrionaria y sube abruptamente entre las semanas 32-34 para coincidir con la expansión del tejido adiposo fetal. La leptina puede afectar varios procesos incluyendo la angiogénesis, el crecimiento y la inmunomodulación, por lo que se ha sugerido en la patogénesis de la preeclampsia. Diferentes estudios han reportado niveles elevados en el segundo trimestre del embarazo en mujeres con preeclampsia; y es de mayor interés en pacientes con $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$.

La hiperleptinemia materna, puede inducir estrés oxidativo en las células endoteliales provocando disfunción endotelial. El estrés oxidativo mediado por leptina parece que se relaciona con el alza en la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria. La adiponectina esta relacionada y producida por el tejido adiposo materno y la placenta, se incrementa de modo gradual hasta la semana 14 y disminuye después del parto a un nivel similar al encontrado antes del embarazo. Se ha observado que en la preeclampsia se disminuye la expresión de esta hormona en el adipocito, pero se desconoce su efecto en la placenta. La hipoadiponectinemia se asocia también con disfunción endotelial. Hendler

y col. compararon los niveles de adipocinas entre mujeres con y sin preeclampsia teniendo en cuenta además el índice de masa corporal (IMC) encontrando mujeres con preeclampsia severa y IMC > 25 kg/m² tienen disminución de los niveles de adiponectina e incremento de los niveles de leptina mientras que mujeres con peso normal con preeclampsia tienen mayores niveles de adiponectina.²⁰ Suwaki y col. encontraron que mujeres con sobrepeso y preeclampsia mostraban significativamente disminución de los niveles de adiponectina y un leve imbalance de factores angiogénicos en la circulación, comparados con pacientes con peso normal con preeclampsia.²¹

3. Inadecuada adaptación inmune

La interacción entre leucocitos y células del citotrofoblasto es esencial para la invasión del trofoblasto y para el desarrollo normal. La inadaptación inmune puede causar una invasión poco profunda de las arterias espirales por las células de citotrofoblasto produciendo la disfunción endotelial mediada por células con aumento de la liberación de citocinas, enzimas proteolíticas, radicales libres. Shah y Col. demostraron en su estudio por medio de biopsia en pacientes con preeclampsia y pacientes normales la activación del factor nuclear $\kappa\beta$ y la expresión de COX-2 en la vasculatura sistémica de las mujeres con preeclampsia y demostraron que esa inflamación vascular estaba asociada con la infiltración de neutrófilos.²²

Lynch y Col. demostraron la elevación temprana del fragmento Bb (fragmento que se forma durante la activación del complemento por vía alterna y que le confiere a algunas moléculas la actividad enzimática) considerando que este puede ser utilizado como un biomarcador para riesgo elevado de preeclampsia.²³

4. Genética

El desarrollo de la preeclampsia se puede basar en un solo gen recesivo o un gen dominante con penetrancia incompleta.²⁴ Las nuevas revisiones arrojan variaciones genéticas y genotipos placentarios que pueden controlar la expresión fenotípica y factores epigenéticos que se involucran, así como también su fisiopatología.

Dentro del genoma, estudios han incluido 50 genes candidatos para la preeclampsia, la búsqueda de alelos recientemente ha llegado a ser posible a través de la disponibilidad de métodos rentables para estudiar genética común. En pacientes Neerlandesas con factores de riesgo, se encontró la transmisión de variantes *Y153H* (rs1341667) en el DNA dominado por el gen *STOX1*.²⁵ Este es el codificador del factor de transcripción hélix dominante, estructural y funcionalmente relacionado con la familia del multigen *Forkhead (FOX)*. La asociación entre el *STOX1-variabilidad de Y153H* ha sido manifiesta en preeclampsia.

Genotipo placentario: La placenta es central en la preeclampsia. Excelentes revisiones moleculares adoptan un curso fisiopatológico molecular involucrado como *PIGF*, *sFlt*, *sENG*, *mediadores TGF beta*, y el uso discriminativo de *endofenotipos*.

Secundariamente, variaciones genéticas otorgan susceptibilidad alelica, afectan directa o indirectamente en daño placentario. Las formas "familiares" de preeclampsia complicada se han atribuido a *IUGR*, con daño particular a nivel placentario (madre-paciente preecláptica).

Epistasis y epigenética: Los efectos maternos son relativamente amplios, dentro de genes implicados se encuentran, *EGR2-CTNNA3-LRRTM3-DDX50-HK1-TACR2*, con generaciones

similares, EGR4-CTNNA2-LRRTM1-TACR1-HK2-DQX1, en cromosoma 2p12 (en familias Irlandesas preeclámpticas) que ha llegado a compararse con cromosoma 10q22 descrito en la enfermedad de Alzheimer.^{26,27}

La expresión génica antes nombrada también se asocia a embarazos molares y mola hidatidiforme (CTNNA3).

CONCLUSIONES

En la preeclampsia la reducción de la perfusión uteroplacentaria, secundaria a una anomalía en la invasión de las arterias espirales uterinas por las células citotrofoblásticas extravelosas, puede ser su patrón de inicio, asociada a alteraciones del tono vascular, balance inmunológico y del estado inflamatorio, algunas veces con predisposición genética.

En cualquier caso es fundamental el concepto de que no hay sólo una lesión placentaria sino que hay una disfunción endotelial general, que afecta a muchos órganos distintos como son el riñón, cerebro, hígado pero en especial al sistema cardiovascular por lo que la hipertensión es su expresión más genuina, que con frecuencia se acompaña de edema, aunque no de forma constante.

Siguiendo esta idea, el vasoespasmo y el edema facilitan la reducción del volumen plasmático que lleva a la hemoconcentración característica y a la hipercoagulabilidad, que como finalidad incrementa la morbi-mortalidad tanto para la madre como para el feto.

Todo ello hace que exista una hipoperfusión multiorgánica que empeora el cuadro, se ven implicados moléculas, factores proteicos e inductores de crecimiento y avistos que concluyen en esta patología.²⁸ Todo ello se manifiesta por un desequilibrio entre prostaglandinas vasodilatadoras frente a las vasoconstrictoras,

quizás mediado por la aparición de exceso de producción de citoquinas proinflamatorias (IL-2, TNF), y de producción de lipoperóxidos capaces ambos de inducir alteraciones endoteliales.

AGRADECIMIENTOS

Se merece este artículo a la motivación dada por el Doctor Mario Caicedo quien impulsó y motivó la redacción de este artículo durante su cátedra.

REFERENCIAS

1. Moore L. Recurrent risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetric gynecol clin N Am* 2008; 459-471
2. Cifuentes R. Ginecología y obstetricia basadas en las nuevas evidencias, 2da. Edición. Distribuna, 2009.
3. Oudejans C.B.M, Dijk M. Placental gene expression and pre-eclampsia. *Placenta* 29, supplement A, trophoblast research, Vol. 22 (2008) S78eS82.
4. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: Systematic review and metaanalysis. *American Journal of obstetrics and gynecology*. January 2008
5. Hung T, Skepper J, Charnock-Jones S, Burton G. Hypoxia-Reoxygenation: A potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circulation research*; 90; 1274-1281. 2002.
6. Allaire A, Ballenger K, Wells S, McMahon M, Lessey Bruce. Placental apoptosis in preeclampsia. *obstetrics & gynecology*. August 2000; Vol. 96, No. 2.
7. Mutter W, Karumanchi A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res*. 2008 January; 75(1):1-8.
8. Villasmil E, Briceño C, Cepeda D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *American Journal. Rev Obstet Ginecol Venez* 2010; 70(1)53-66)
9. Óp. Cit.
10. Ídem Cit.
11. Mutter W, Karumanchi A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res*. 2008 January; 75(1):1-8.
12. Idem Cit.

13. Heazell A, Brown M.B, Dunn W.B, Worton S.A, Crocker I.P, Baker P.N, Kell D.B. Analysis of the metabolic footprint and tissue metabolome of placental villous explants cultured at different oxygen tensions reveals novel redox biomarkers. *Placenta* 29 691e698, 2 May 2008.
14. Villasmil E, Briceño C, Cepeda D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *American Journal. Rev Obstet Ginecol Venez* 2010; 70(1)53-66)
15. Medscape [Página en internet] <http://emedicine.medscape.com/article/1476919-overview#Angiogenic>
16. Levine R.J, Chun Lam, Qian C, Yu K.F. Maynard S, Benjamin P, Sibai B, Epstein F, Romero R, Thadhani R, and Karumanchi S. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic Factors in Preeclampsia. Original article. *N Engl J Med* 355;10. September 7, 2006.
17. Dane C, Buyukasik H, Dane B, Yayla M. Maternal plasma fibronectin and advanced oxidative protein products for the prediction of preeclampsia in high Risk pregnancies: A prospective cohort study. *Fetal diagnosis therapy. Original paper*; 2009.
18. Wang C, Dyh S, Hsiu-Huei P, Lee Y.P, Chang Y, Cheng P.J, Chao A-S, Wang T and Wang H. Change in amniotic fluid levels of multiple anti-angiogenic proteins before development of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009. Vol. 95, No. 3 1431-1441
19. Villasmil E, Briceño C, Cepeda D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *American Journal. Rev Obstet Ginecol Venez* 2010; 70(1)53-66)
20. Hendler I, Blackwell S, Shibha M, Whitty J, Russell E, Sorokin Y, Cotton D. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193, 979–83.
21. Suwaki N, Masuyama H, Nakatsukasa H, Masumoto A. Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195, 1687–92.
22. Shah T.J. Activation of kappaB and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196(1): 48.e1-8.
23. Lynch Am. Alternative complement pathway activation fragment Bb I early pregnancy as predictor of preeclampsia.. *Am J Obstet Gynecol*, 2008; 198(4):385.e1-9.
24. Dekker G, Sibai B. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol. Oct*; 181(4):1036-7.
25. Oudejans C.B.M, Dijk M. Placental Gene expression and pre-eclampsia. *Placenta* 29, Supplement A, trophoblast research, Vol. 22 (2008) S78eS82.
26. Dijk M, Bezu J, Poutsma A, Veerhuis R, Rozemuller AJ, Scheper W, Blankenstein MA, Oudejans CB. The pre-eclampsia gene STOX1 controls a conserved pathway in placenta and brain upregulated in late-onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2010 Jan; 19(2):673-9.
27. Oudejans C.B.M, Dijk M. Placental gene expression and pre-eclampsia. *Placenta* 29, Supplement A, Trophoblast Research, Vol. 22 (2008) S78eS82.
28. Cararach V, Botet M.B. Preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP. *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP. Institute Clínic de Ginecologia, Obstetrícia y Neonatologia.* Barcelona 2008.