

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fisiopatología de la preeclampsia

Andrea Lagos V¹, Julio Arriagada R², Jorge Iglesias G².

RESUMEN

La preeclampsia es un síndrome caracterizado por la presencia de hipertensión y proteinuria, después de las 20 semanas de embarazo, en una mujer previamente normotensa. Las manifestaciones clínicas más frecuentes que podemos encontrar en este síndrome son cefalea, fotopsias, tinnitus, epigastralgia y edema de extremidades inferiores. Sin embargo, la preeclampsia produce una microangiopatía en órganos blancos, de magnitud variable, que puede incluir edema pulmonar, accidente vascular encefálico, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, convulsiones y en su presentación más extrema, la muerte. Esto también trae consecuencias en el feto, aumentando su morbilidad y mortalidad, secundarias a la hipoperfusión placentaria y a la necesidad de interrumpir el embarazo de forma prematura.

Palabras clave: Hipertensión arterial, embarazo, preeclampsia.

SUMMARY

Preeclampsia is a syndrome characterized by the presence of hypertension and proteinuria after 20 weeks of pregnancy in a previously normotensive woman. The most frequent clinical manifestations that can be found in this syndrome are headache, photopia, tinnitus, epigastric pain and lower extremity edema. However, preeclampsia produces microangiopathy in target organs of varying size, which may include pulmonary edema, stroke, liver failure, kidney failure, seizures, and in its extreme submission, death. This also has consequences on the fetus, increasing morbidity and mortality secondary to placental hypo perfusion and the need to interrupt the pregnancy prematurely.

Key words: Hypertension, pregnancy, preeclampsia.

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología Campus Oriente de Peñalolén, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse.

Correspondencia: Dra. Andrea Lagos V. Av. Las Torres 5100 Peñalolén, Santiago, Chile. E mail: aplagos@uc.cl

INTRODUCCIÓN

De todos los embarazos que ocurren en nuestro país, una de las complicaciones más frecuentes son los síndromes hipertensivos del embarazo (SHE), que afectan entre el 5% y 15% de éstos¹. Este síndrome se asocia a un aumento significativo de la morbimortalidad materna y perinatal, siendo en Chile la segunda causa de mortalidad materna, luego de las enfermedades concurrentes del embarazo².

Este síndrome se puede clasificar, dependiendo de su presentación clínica y evolución, en 4 cuadros clínicos: hipertensión gestacional, hipertensión arterial crónica (HTA crónica), HTA crónica con preeclampsia sobregregada y preeclampsia^{1,3}. Esta última destaca en que su etiología no se conoce con exactitud y que es la de mayor riesgo de complicaciones, teniendo en Chile una incidencia de 3% a 4%^{1,4}. Su forma de presentación más severa incluye a la eclampsia, con una frecuencia del 0,3% y el síndrome de HELLP, que se presenta en 0,1% a 0,6% de todos los embarazos y en 4% a 20% de los embarazos ya complicados con preeclampsia^{1,5}.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

La preeclampsia es un síndrome que se presenta después de las 20 semanas de gestación, junto con un aumento de la presión arterial ≥ 140 y/o 90 mmHg, proteinuria ≥ 300 mg en orina de 24 horas y se resuelve dentro de las primeras 6 semanas posteriores al parto¹. Si bien, la etiología de la preeclampsia no es clara, se ha logrado identificar numerosos factores de riesgo que permiten seleccionar a población susceptible e iniciar intervenciones preventivas, diagnósticos oportunos y tratamiento de forma precoz.

La fisiopatología de la preeclampsia implica factores maternos, placentarios y fetales, que determinan dos alteraciones fisiopatológicas fundamentales; una invasión anómala del trofoblasto y una disfunción endotelial secundaria, que explica la microangiopatía producida en la preeclampsia, con el riesgo latente de daño a órganos diana como el corazón, cerebro, riñón, hígado, placenta y sistema hematológico¹.

Las alteraciones precoces que se producen en el desarrollo de los vasos placentarios dan lugar a una hipoperfusión relativa de ésta, seguida de hipoxia e isquemia, que produce liberación de factores antiangiogénicos hacia la circulación materna, provocando una disfunción endotelial sistémica, que causa la hipertensión y las manifestaciones clínicas de la preeclampsia y sus complicaciones.

En un embarazo fisiológico, las células del citotrofoblasto migran a través de la decidua e invaden a las arterias espirales de la madre, hasta el tercio interno del miometrio para reemplazar inicialmente a las células del endotelio y luego destruir la capa muscular de la túnica media de estos vasos, que son las ramas terminales de la arteria uterina,

encargadas de perfundir a la placenta y al feto. La transformación de estas arteriolas se inicia al final del primer trimestre y se completa entre las 18 y 20 semanas de embarazo. La remodelación que ocurre en las arterias espirales, musculares y de pequeño diámetro, a vasos de mayor calibre y con disminución de su capa muscular, permiten crear una circulación útero placentaria de baja resistencia y alta capacitancia, para facilitar el flujo de sangre hacia la placenta y permitir la liberación de sustancias vasodilatadoras que actúan a nivel local y sistémico⁶⁻⁸.

Por otro lado, en la preeclampsia la invasión del citotrofoblasto es incompleta, es decir, los cambios que se producen en las arterias espirales pueden ser nulos o solamente llegar a la porción decidual de estos vasos, sin llegar al miometrio⁹⁻¹⁰. Esto produce que las arterias espirales permanezcan como vasos estrechos, manteniendo un territorio de alta resistencia vascular, que se traduce en una hipoperfusión placentaria y en un aumento de la presión arterial materna. La causa que determina esta invasión trofoblástica anómala es desconocida, pero se han descrito factores vasculares, ambientales, inmunológicos y genéticos¹¹.

Dentro de los posibles mecanismos que se han propuesto para explicar esta placentación anómala, está la diferenciación defectuosa del trofoblasto¹². Cuando se produce un embarazo fisiológico, el trofoblasto que invade al endotelio de las arterias espirales, debe cambiar la expresión de sus moléculas de adhesión, citoquinas, metaloproteinasas y sus moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase HLA-G, en un proceso conocido como "pseudovasculogénesis"¹². Este proceso significa que las células del trofoblasto invasor sufren un proceso de diferenciación, cambiando su fenotipo, desde una célula epitelial a una célula endotelial, modificando la expresión de sus moléculas de adhesión que incluyen integrina alfa 6/beta 1, alfa v/beta 5 y E-caderina, características de una célula epitelial, por las integrinas alfa 1/beta 1, alfa v/beta 3 y VE-caderina, características de una célula endotelial¹³. En la preeclampsia no se produciría este proceso de "pseudovasculogénesis", lo que explicaría que no ocurriera la remodelación de las arterias espirales y como consecuencia, una invasión trofoblástica anómala.

Otro de los posibles mecanismos que se ha propuesto en la fisiopatología de la preeclampsia son los factores inmunológicos, basados en el hecho de que la exposición previa a antígenos paternos pareciera tener un rol protector en el desarrollo de la preeclampsia¹⁴⁻¹⁶. La hipótesis plantea que la interacción entre las células del trofoblasto y las natural killers (NK) controlarían la implantación placentaria. La alteración ocurriría cuando las células del trofoblasto expresan una inusual combinación de antígenos de histocompatibilidad, clase I: HLA-C, HLA-E y HLA-G, mientras que las NK expresan una variedad de receptores: CD94, KIR y ILT, encargados de reconocer las moléculas de clase I, para infiltrarse en la decidua materna, estando

en estrecho contacto con las células trofoblásticas¹⁷. En la preeclampsia, se cree que el problema que ocurre entre los genes maternos y paternos, y que finalmente llevan a una placentación anormal, es el aumento en la actividad de las células NK. Sin embargo, la evidencia científica actual de esta teoría es insuficiente¹⁸.

El tercer mecanismo propuesto es el aumento de la sensibilidad a la angiotensina II, que también puede estar relacionada a un aumento del "up regulation" del receptor de bradiquinina (B2) en pacientes con preeclampsia¹⁹. Esto produce una heterodimerización de los receptores B2 con receptores de la angiotensina II tipo I (AT1), y es este heterodímero AT1/B2 el que aumenta la capacidad de respuesta a la angiotensina II²⁰. Además, en las pacientes con preeclampsia hay un aumento en los niveles de anticuerpos agonistas del receptor de angiotensina AT1, cuyo ligando endógeno para este receptor es la angiotensina II, entonces ocurriría un aumento en la activación del receptor AT1 por autoanticuerpos, que son capaces de movilizar el calcio libre intracelular, explicando el aumento en la producción del activador del plasminógeno-1, que inhibe la producción y la invasión del trofoblasto, y explicando también la hipertensión materna y las lesiones endoteliales observadas en la preeclampsia²¹⁻²².

Aunque la mayoría de los casos de preeclampsia son esporádicos, se cree que los factores genéticos juegan un rol importante en la susceptibilidad a esta patología²³. Por ejemplo, las primigestas con antecedentes familiares de preeclampsia, ya sea madre o hermana, tienen entre dos a cinco veces más riesgo de presentar preeclampsia que las mujeres primigestas sin estos antecedentes²⁴. Por otro lado, también se ha descrito el aumento en la incidencia de la preeclampsia en los embarazos cuyos fetos son portadores de trisomía 13, ya que en este cromosoma se encuentran los genes para sFlt-1 y Flt-1, cuyo rol antiangiogénico es fundamental en la fisiopatología de la preeclampsia, y el hecho de tener una copia extra de este cromosoma explicaría el mayor riesgo de preeclampsia en estos casos²⁵. Existen otros genes que han sido estudiados por su posible relación con el desarrollo de la preeclampsia, como la variante del gen del angiotensinógeno T235, el gen del óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y los genes causantes de trombofilia, pero su relación no ha sido demostrada en estudios grandes²³.

El último de los mecanismos asociados es la secuencia de hipoperfusión, hipoxia e isquemia, que juega un rol fundamental en la fisiopatología de la preeclampsia, comportándose tanto como una causa y como una consecuencia en el desarrollo de la placentación anómala. Por ejemplo, enfermedades médicas concurrentes del embarazo, que producen hipoperfusión placentaria, como la hipertensión, la diabetes, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad renal y las trombofilias aumentan el riesgo de preeclampsia²⁶. Otras condiciones obstétricas que aumentan la masa

placentaria sin el correspondiente aumento del flujo sanguíneo a la placenta, como la mola hidatiforme, hidrops fetal, diabetes mellitus y embarazo gemelar, producen un estado de isquemia relativa y se asocian con el desarrollo de preeclampsia²⁶. Por otro lado, la hipoperfusión también es un resultado del desarrollo anormal de la placenta, ya que se acentúa a medida que el embarazo progresa, produciéndose una dificultad para entregar el flujo sanguíneo adecuado conforme aumenta la edad gestacional, esto lleva a que ocurran cambios placentarios como resultado de un proceso de isquemia, como la aterosclerosis, necrosis fibrinoide, trombosis, estrechamiento esclerótico de las arteriolas y pequeños infartos placentarios²⁷⁻²⁹.

Este ambiente hipóxico de la placenta, lleva a la producción de factores antiangiogénicos que son liberados a la circulación materna y que eventualmente son los que producen el segundo gran ícono de la fisiopatología de la preeclampsia: el daño endotelial sistémico, que da lugar a los signos y síntomas característicos de la preeclampsia.

Este daño endotelial generalizado produce aumento de la permeabilidad vascular, produciendo hipertensión, proteinuria y edema, además de producir una alteración en la expresión de moléculas endoteliales que favorece un estado procoagulante. La disfunción endotelial en los órganos diana explica la cefalea, los síntomas visuales, la epigastralgia, la restricción de crecimiento y el compromiso del sistema nervioso.

La placenta en desarrollo produce factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), y también factores antiangiogénicos como el sFlt-1, siendo el equilibrio entre estos factores fundamental para el desarrollo normal de la placenta. El sFlt-1 juega un rol fundamental en la patología de la preeclampsia, ya que antagoniza la actividad biológica proangiogénica del VEGF circulante y del PIGF, mediante la unión a ellos y evita así, la interacción con sus receptores endógenos³⁰⁻³¹. Sin embargo, el mecanismo exacto que produce el aumento en la producción placentaria de sFlt-1 es desconocido, siendo la isquemia la causa más probable³².

Este daño endotelial, se traduce en un estado inflamatorio generalizado en la circulación materna, comprometiendo órganos diana como el hígado, riñón, pulmón, corazón, cerebro y el sistema hematológico^{1,6}. Mientras que en el feto, el daño está determinado principalmente por la isquemia placentaria, con mayor riesgo de restricción de crecimiento intrauterino, muerte fetal y prematuridad, causada por la necesidad de interrumpir el embarazo de forma precoz, ya sea por indicación materna o fetal⁶. Sin embargo, la base molecular primaria necesaria para desencadenar este desequilibrio en la producción placentaria de estos factores patógenos sigue siendo desconocida, y el papel de las proteínas angiogénicas en el desarrollo vascular placentaria temprana están bajo investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. GÓMEZ R, CARSTENS M, BECKER J, JIMÉNEZ J, INSUNZA A. Síndromes hipertensivos del embarazo. *CEDIP, Boletín Perinatal* 2011; 1(2): 3-32.
2. DONOSO E. Mortalidad Materna, Chile 2005. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008; 73(3): 143-4.
3. WORKING GROUP REPORT ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY. National Institutes of Health. Washington DC 2000.
4. FERRIS TF. Toxemia and hypertension. En: Burrow G, Ferris T. *Medical complications during pregnancy*. Editorial Saunders 1975; 75.
5. SIBAI BM, TASLIMI MM, EL-NAZER A, AMON E, MABIE BC, RYAN GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(3): 501-9.
6. VALDÉS G, OYARZÚN E, CORTHORN J. Capítulo 41: Síndromes hipertensivos y embarazo. En: Pérez Sánchez A y Donoso Siña E, eds. *Obstetricia*. Cuarta edición. Santiago. Editorial Mediterráneo, 2011; 836-75.
7. LAIN KY, ROBERTS JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002; 287(24): 3183-6.
8. HLADUNEWICH M, KARUMANCHI A, LAFAYETTE R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 543-9.
9. ROBERTS JM, REDMAN CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341(8858): 1447-51.
10. MEEKINS JW, PIJNENBORG R, HANSENS M, MCFADYEN IR, VAN ASSHE A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(8): 669-74
11. ILEKIS JV, REDDY UM, ROBERTS JM. Preeclampsia a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007; 14: 508-23.
12. HUPPERTZ B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51(14): 970-5.
13. ZHOU Y, DAMSKY CH, FISHER SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99(9): 2152-64.
14. ROBILLARD PY, HULSEY TC, PÉRIANIN J, JANKY E, MIRI EH, PAPIERNIK E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344(8928): 973-5
15. EINARSSON JI, SANGI-HAGHPYKAR H, GARDNER MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5): 1241-3.
16. SMITH GN, WALKER M, TESSIER JL, MILLAR KG. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(2): 455-8.
17. LOKE YW, KING A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14(5): 827-37.
18. SAFTLAS AF, BEYDOUN H, TRICHE E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1): 162-72.
19. GRANGER JP, ALEXANDER BT, BENNETT WA, KHALIL RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14(6 pt2): 178S-185S.
20. ABDALLA S, LOTHER H, EL MASSIERY A, QUITTERER U. Increased AT (1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001; 7(9): 1003-9.
21. ZHOU CC, ZHANG Y, IRANI RA, ZHANG H, MI T, POPEK EJ ET AL. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14(8): 855-62.
22. WENZEL K, RAJAKUMAR A, HAASE H, GEUSENS N, HUBNER N, SCHULZ H ET AL. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension* 2011; 58(1): 77-84.
23. LACHMEIJER AM, DEKKER GA, PALS G, AARNOUDSE JG, TEN KATE LP, ARNGRÍMSSON R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105(2): 94-113.
24. MOGREN I, HÖGBERG U, WINKVIST A, STENLUND H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999; 10(5): 518-22.
25. TUOHY JF, JAMES DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(11): 891-4.
26. DEKKER GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(3): 422-35.
27. GERRETSEN G, HUISJES HJ, ELEMA JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88(9): 876-81.
28. KHONG TY, DE WOLF F, ROBERTSON WB, BROSENS I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93(10): 1049-59.
29. DE WOLF F, ROBERTSON WB, BROSENS I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123(2): 164-74.
30. DVORAK HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(21): 4368-80.
31. FERRARA N, DAVIS-SMYTH T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18(1): 4-25.
32. GILBERT JS, RYAN MJ, LAMARCA BB, SEDEEK M, MURPHY SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(2): H541-50.