

# Bases moleculares de la preeclampsia-eclampsia

Raúl Carrillo-Esper,\* Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga\*\*

## RESUMEN

La preeclampsia-eclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna a nivel mundial. Se han desarrollado varias hipótesis para explicar su presentación y desarrollo, de las que destacan alteraciones en la placentación, imbalance en la función de ciertas moléculas como la relaxina, metaloproteinasas de matriz, endotelina, óxido nítrico, factores angiogénicos, estrés oxidativo, disfunción endotelial y factores genéticos. El objetivo de este trabajo fue revisar los conceptos actuales relacionados a las bases moleculares de la preeclampsia-eclampsia.

**Palabras clave.** Embarazo. Muerte materna. Hipertensión.

## ABSTRACT

Preeclampsia-eclampsia remains a major cause of worldwide pregnancy related maternal mortality. Several hypothesis have been developed to explain its presentation and development, as well as various molecular basis proposed which includes alterations in the placenta implantation and imbalance in the function of certain molecules such as relaxin, matrix metalloproteinases, endothelin, nitric oxide, angiogenic factors, oxidative stress, endothelial dysfunction and genetic factors. The aim of this study was to review current concepts related to the molecular basis of preeclampsia-eclampsia

**Key words.** Pregnancy. Maternal death. Hypertension.

## DEFINICIÓN

Los estados hipertensivos asociados al embarazo se han clasificado en cuatro categorías de acuerdo con el National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy (Tabla 1).

La evolución a eclampsia y síndrome de HELLP son las complicaciones más graves de la preeclampsia, la primera caracterizada por el desarrollo de crisis convulsivas y la segunda por la constelación de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia. Ambas condiciones están caracterizadas por un estado descontrolado de hiperinflamación, son de mal pronóstico y se asocian con una elevada morbimortalidad.

Entre los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de preeclampsia se encuentran: preeclampsia durante un embarazo previo, madres añosas, embarazo

múltiple, obesidad, embarazo antes de los 20 años de edad, enfermedades del tejido conectivo, deficiencia de proteínas C y S, mutación del factor V de Leiden, hiperhomocisteinemia.<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Los estados hipertensivos asociados al embarazo aparecen en 10-20% de todos los embarazos a nivel mundial, incrementa la morbilidad y mortalidad materno-fetal hasta en 1.6 muertes por cada 100,000 nacidos vivos. Específicamente la preeclampsia se presenta de 5-10% de los embarazos y es la segunda causa más común de hospitalización en obstétrica, la mortalidad secundaria a esta entidad se relaciona en forma inversamente proporcional a la edad gestacional.

Las mujeres que han sufrido preeclampsia tienen alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial crónica, cardio-

\*\*Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico. Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur y a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Enrique Cabrera del GDF. Médico de Base de la Unidad de Urgencias del Hospital General de México. Ciudad de México, México.

\*Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI, Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper

Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur  
Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra. Deleg. Tlalpan, México, D.F.  
Tel. 5424-7239. Correo electrónico: [revistacma95@yahoo.com.mx](mailto:revistacma95@yahoo.com.mx)

**Tabla 1.** Clasificación de hipertensión en el embarazo.

<p><b>Preeclampsia.</b> Presión sistólica <math>\geq 140</math> mmHg o presión diastólica <math>\geq 90</math> mmHg que se presenta después de las 20 semanas de gestación en una mujer normotensa, inclusive durante el parto o hasta seis semanas después, y que se acompaña con proteinuria <math>\geq 300</math> mg en una recolección de orina de 24 h, o más de 30 mg o 3+ en una muestra única.</p>	<p><b>Grave.</b> Presión sistólica <math>\geq 160</math> mmHg o presión diastólica <math>\geq 110</math> mmHg. Proteinuria <math>\geq 2</math> g en orina de 24 h o su equivalencia en tira reactiva. Creatinina sérica <math>&gt; 1.2</math> mg/dL. Trombocitopenia <math>\leq 150,000</math> cel/mm<sup>3</sup>. Incremento de la deshidrogenasa láctica <math>\geq 600</math> UI. Elevación al doble de los valores de TGO/AST o TGP/ALT.</p>
<p><b>Hipertensión gestacional.</b> Presión sistólica <math>\geq 140</math> mmHg o presión diastólica <math>\geq 90</math> mmHg que se presenta después de las 20 semanas de gestación en una mujer normotensa, sin proteinuria.</p>	
<p><b>Hipertensión crónica.</b> Presión sistólica <math>\geq 140</math> mmHg o presión diastólica <math>\geq 90</math> mmHg que se documenta antes de las 20 semanas de gestación.</p>	
<p><b>Preeclampsia asociada a hipertensión crónica.</b> Exacerbación súbita de la hipertensión u otros datos que indiquen involucro multisistémico, como trombocitopenia o transaminasemia en una mujer con hipertensión previa. Aparición o incremento de proteinuria.</p>	

patía isquémica y enfermedad vascular cerebral. Estudios a largo plazo de estas pacientes han demostrado un incremento en el riesgo de ingresos hospitalarios para revascularización coronaria, y hasta 8.1% de riesgo mayor de muerte de origen cardiovascular en las mujeres que desarrollan la enfermedad antes de la semana 37 de gestación. No obstante, se ha considerado que el desarrollo de la enfermedad es protectora contra el desarrollo de cáncer de mama y de otros tumores sólidos.<sup>2</sup>

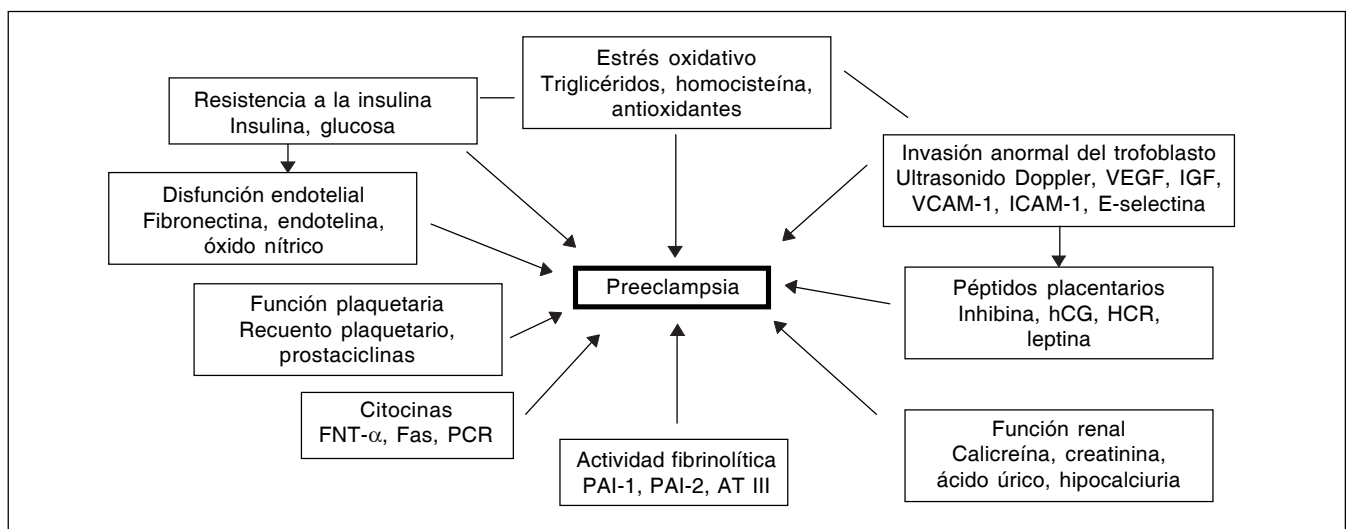
## ETIOLOGÍA

Aún no existe un fundamento específico para determinar cuál es la etiología del desarrollo de la preeclampsia.

Existen diversas teorías que intentan explicar esta entidad, además de la presencia de diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de ésta (Figura 1).

La predisposición genética se ha reportado en varios estudios como evidencia del carácter hereditario de esta enfermedad. Existe una alta incidencia de HLA-DR4, ligado directamente a un polimorfismo de susceptibilidad localizado en un locus del cromosoma 7 y en el brazo largo del cromosoma 4; también se han observado diferentes polimorfismos y mutaciones trombofílicas, incluyendo la mutación de Leiden del factor V de la coagulación.

El descontrol del sistema inmunológico juega un papel fundamental en la etiología. La tolerancia inmunológica que permite la relación entre el producto y la madre se



**Figura 1.** Interrelación de los mecanismos implicados en la etiología de la preeclampsia.

pierde, hay incremento en la producción de anticuerpos contra la membrana basal y depósitos de IgG e IgM en el glomérulo materno, depósito de complemento en la placenta e incremento en la liberación de citocinas proinflamatorias.

Una línea de estudio en la génesis de la preeclampsia está dirigida al fenómeno de implantación placentaria anormal. Hasta el momento se ha demostrado que éste genera cambios anatómicos en los vasos sanguíneos presentes en el espacio intervilloso que los hace susceptibles a sustancias vasopresoras, lo que conlleva a hipoxia trofoblástica por la falta de formación de un sistema de perfusión de baja resistencia y alto flujo<sup>3-5</sup>

## BASES MOLECULARES DE LA FISIOPATOLOGÍA

### Mecanismos genéticos

Aunque la mayoría de los casos de preeclampsia y eclampsia son esporádicos, en la actualidad se conocen patrones de susceptibilidad genética, aunque no siguen los mecanismos clásicos de herencia mendeliana.

La mayoría de los estudios han mostrado que el riesgo de sufrir preeclampsia aumenta entre cuatro a cinco ve-

ces en los familiares de primer grado y entre dos a tres veces en los familiares de segundo grado de una mujer con el antecedente.

A través de estudios de ligamiento genético, por medio de análisis de LOD scores (logaritmos de probabilidad, que establecen que cuando son mayores de tres confirman ligamiento), se han buscado diferentes zonas de regiones cromosómicas en mujeres con hipertensión gestacional transitoria, preeclampsia y eclampsia. Se han estudiado más de 400 marcadores, de los cuales la secuencia DS2112-D2S151, ubicada en el brazo largo del cromosoma 2, considerado como el gen 1 de la preeclampsia PREF1, se ha ligado con alta probabilidad (scores 2-4.7) a la enfermedad. Otra secuencias encontradas con ligamiento intermedio (D4S450-D4S610) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 4. Los estudios recientes han ligado con más alta probabilidad a la secuencia D7S1805 en la región 7q36, secuencia que está cercana al gen que codifica la sintetasa endotelial de óxido nítrico.<sup>6-8</sup>

Los estudios de asociación genética han demostrado la asociación de diferentes genes con diferentes procesos fisiopatológicos; no obstante, cada uno de ellos está asociado con un tipo especial de población y no se han encontrado consistentemente en diferentes poblaciones (Tabla 2).

**Tabla 2.** Genes asociados a preeclampsia/eclampsia.

Molécula implicada	Efecto posible
Metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR): Gen: C-T 677(G677T) Gen: A-C 1289 (A1298C)	Su alteración disminuye la presencia de cofactor necesario en la metilación de la homocisteína. Genera hiperhomocisteinemia que ocasiona hipercoagulabilidad, aterogénesis, agregación plaquetaria, inflamación endotelial.
Factor V de Leiden Gen: G-A 506	Resistencia a la proteólisis y actividad de proteína C. Predispone a estado procoagulante. Aumenta ocho veces el riesgo de ampliaciones tromboticas en el embarazo.
Angiotensinógeno Gen: M-T 235 (M235T)	El portador homocigoto tiene 2.5 veces más riesgo de sufrir preeclampsia grave. La variante ubicada en la región promotora A(-6), aumenta los niveles de angiotensina II. Aumenta el efecto mitogénico sobre las células musculares lisas. Aumenta el riesgo de aparición del síndrome de HELLP.
Lipoproteína lipasa Gen: Asn291Ser Gen: Asp9Asn Gen: 936 región promotora	
HLA-G Gen: polimorfismo CAC-CAT, exón 3 del gen HLA-G3	Molécula no clásica del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (confiere al citotrofoblasto la capacidad de invasión al sistema inmune materno sin reacción secundaria). Su deficiencia se asocia con alteraciones de la placentación y preeclampsia grave.
Factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) Gen: FNT $\alpha$ -sTNFp55 Gen: C-T 850 (C850T) protector	Riesgo tres veces mayor de sufrir preeclampsia. La variante C850T, de la región promotora, se asocia a protección contra la enfermedad.
Óxido nítrico sintetasa endotelial Gen: G-T 894 exón 7 (Glut298Asp)	Disminuye la disponibilidad de óxido nítrico endotelial y por ende a vasodilatación mediada por flujo. La aparición del polimorfismo aumenta 2.2 veces el riesgo de sufrir preeclampsia grave.

Los genes y sus efectos, descritos anteriormente, son parte de diferentes teorías que tratan de establecer el origen y la patogénesis de la preeclampsia. Los mecanismos más profundamente estudiados son los que involucran a la invasión anormal del citotrofoblasto (alteraciones de placentación), la consecuente hipoperfusión uteroplacentaria, y el imbalance entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras que determinan la grave disfunción endotelial.

### Sistema inmune y preeclampsia

La respuesta inflamatoria juega un papel importante en la génesis de diferentes procesos patológicos observados durante el embarazo, incluyendo, principalmente, en la preeclampsia y el síndrome de HELLP.

La adaptación materna al embarazo requiere de la participación coordinada y exitosa del sistema inmune innato y adaptativo que permita el desarrollo y crecimiento normal del tejido fetal semialogénico (altamente antigénico). En la actualidad, no están completamente claros los mecanismos por los cuales la activación de polimorfismos genéticos de las moléculas TLRA-4 (Toll Like Receptor tipo 4, principalmente D299G) y NOD 2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2, principalmente R702W) desencadenan la respuesta inflamatoria en el endotelio placentario. Estudios en diferentes poblaciones de mujeres embarazadas con y sin PE han demostrado la asociación directa de la presentación temprana de la enfermedad y las variantes alérgicas de TLR-4 (D299G y T399I) que son altamente sensibles a la estimulación con lipopolisacárido y los polimorfismos de reconocimiento de moléculas NOD2 (R702W, G908R, L1007fs).<sup>9-12</sup>

### Alteraciones en la placentación

La placenta es un órgano esencial en el intercambio de nutrientes y oxígeno entre el producto y la madre. Para llevar a cabo este proceso se requiere de un mecanismo perfecto de coordinación entre ambas vasculaturas que permita un adecuado mecanismo de vasculogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y de angiogénesis (crecimiento de los vasos sanguíneos recién formados).

La invasión de las arterias espirales, en el tejido uterino materno, por el citotrofoblasto estimula de síntesis de moléculas endoteliales como las caderinas (VE-caderina) e integrinas (alfa y beta 3 integrina), que permiten el cambio estructural de las células endoteliales y la formación de vellosidades coriales con vasos sanguíneos de alto flujo

y baja resistencia, lo que permite aumento significativo en la tensión de oxígeno placentaria. Cuando estos mecanismos no se llevan a cabo de manera coordinada, la transformación de las arterias espirales y la desorganización de los vasos sanguíneos recién formados generan un ambiente vascular de bajo flujo sanguíneo, alta resistencia e hipoxia generalizada que consecuentemente genera un estado persistente de disfunción endotelial.<sup>13,14</sup>

### Disfunción endotelial y mediadores plasmáticos

Varias investigaciones han ligado ampliamente la presencia de uno o varios mediadores producidos por la placenta como causantes de la enfermedad.

Todos estos estudios concuerdan en que estos mediadores son consecuencia de la activación de diferentes vías de la inflamación. Los principales mecanismos involucrados son la peroxidación de los lípidos de las membranas (mecanismo que explica el aumento de la permeabilidad celular y la persistente disfunción endotelial), la activación plaquetaria (mecanismo que explica el estado procoagulante y de consumo) y el estrés oxidativo (que genera daño celular generalizado).

En la búsqueda de los principales mediadores de la disfunción endotelial se han estudiado las participaciones del FNT alfa (factor de necrosis tumoral), interleucinas 1 alfa y beta, interleucina 6, Fas ligando, productos de oxidación de lípidos, neuroquininas B, dimetilarginina asimétrica (ADS), relaxina, receptores de bradiquinina 2 (heterodímero que reacciona de manera cruzada con el receptor tipo 1 de angiotensina II aumentando la respuesta presora) y anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II (que aumenta la respuesta vasopresora e inicia la cascada de activación de la transcripción y la subsiguiente expresión del factor tisular), mayor expresión de moléculas de adhesión (P-selectina y CD63), disminución de los niveles séricos de proteínas reguladoras (proteínas C, S y antitrombina III) y fibrinólisis.

Recientes estudios se han enfocado directamente al incremento de la producción placentaria de diferentes factores de crecimiento sintetizados en el tejido placentario (Ang-1, 2, receptores Tie-2, factores de crecimiento endotelial y placentario, etc.), el centro de estudio es un factor soluble similar a la tirosina quinasa tipo 1, Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFit-1). Ésta es una molécula similar al receptor tipo 1 del factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) y tiene la capacidad de antagonizar al unirse al FCVE y al factor de crecimiento placentario (FCP). En las pacientes con PE, el incremento en los niveles de sFit-1 se

asocia con disminución de FCVE y FCP plasmático y la aparición de proteinuria, hipertensión y endoteliosis glomerular.

En las placentas hipóxicas (como mecanismo compensador) existe una sobreestimulación en la producción de FCVE, FCP y sFit-1 (con desbalance y mayor producción de sFit-1). Esta hipoxia persistente estimula la activación de factores de transcripción inducidos por hipoxia 1, 2 (HIF1-2), los cuales permiten que las células se adapten a la concentración baja de oxígeno tisular, mecanismo que queda rebasado al derivar el poco oxígeno molecular a la formación de radicales libres, acúmulo de los productos finales de su eliminación y mínima producción de energía.

Recientes estudios centran el foco en la endoglina (Eng), un cofactor del factor transformante B1 y B2, que es expresada en altas cantidades en células vasculares endoteliales y del sincitiotrofoblasto, la interacción con el

óxido nítrico endotelial regula el tono vasomotor; los niveles elevados de ésta se han observado desde dos a tres meses antes del inicio de la enfermedad. La porción soluble de la endoglina (sEng) inhibe la formación de tubos capilares y aumenta la permeabilidad endotelial, la cual se asocia a proteinuria e hipertensión, pero cuando ésta coincide con altos niveles de sFit-1 se observa desarrollo rápido de proteinuria, hipertensión, restricción del crecimiento intrauterino, trombocitopenia y niveles elevados de LDH (lactato deshidrogenasa), fenómenos observados en el síndrome de HELLP.<sup>14-19</sup>

### Marcadores asociados a preeclampsia/eclampsia

La medición de los diferentes procesos implicados en la fisiopatología de la enfermedad ha tomado auge de manera significativa. Esto ha permitido estudiar a los

**Tabla 3.** Marcadores asociados a preeclampsia/eclampsia.

Marcador	Concentración en plasma			Manifestaciones clínicas	Combinación de predictores y estudios paraclínicos	Correlación con síndromes clínicos
	1er. trim.	2do. trim.	3er. trim.			
sFlt—		A	A	A	sEng, PIGF, VEGF, ultrasonido	
sEng		A	A	A	sFlt-1 PIGF, ultrasonido	Retardo en crecimiento intrauterino, HELLP. Talla baja para edad gestacional
PIGF	B	B	B	B	sEng, sFlt-1	Talla baja para edad gestacional
PP-13	B	A	A	A	Ultrasonido	Retardo en el crecimiento intrauterino, parto prematuro
P-Selectina	A	A	A	A	Activina A, sFlt-1, otras moléculas de adhesión	
DNA de células fetales	A	A	A	A	Inhibina A	Retardo en el crecimiento intrauterino, polihidramnios, trisomía 21, parto pretérmino
DNA libre de células			A	A		
ADAM 12	B					Trisomía 21, trisomía 18, talla baja para edad gestacional
PTX3	A	A	A	A		Retardo en crecimiento intrauterino
PAPP-A	B	B	B	B		Alteraciones del peso al nacimiento
Visfatin		AB	AB	AB		Diabetes mellitus tipo 2, obesidad, diabetes gestacional, retraso en el crecimiento intrauterino.
Adrenomodulina	A	A	A	A		Alteraciones vasculares

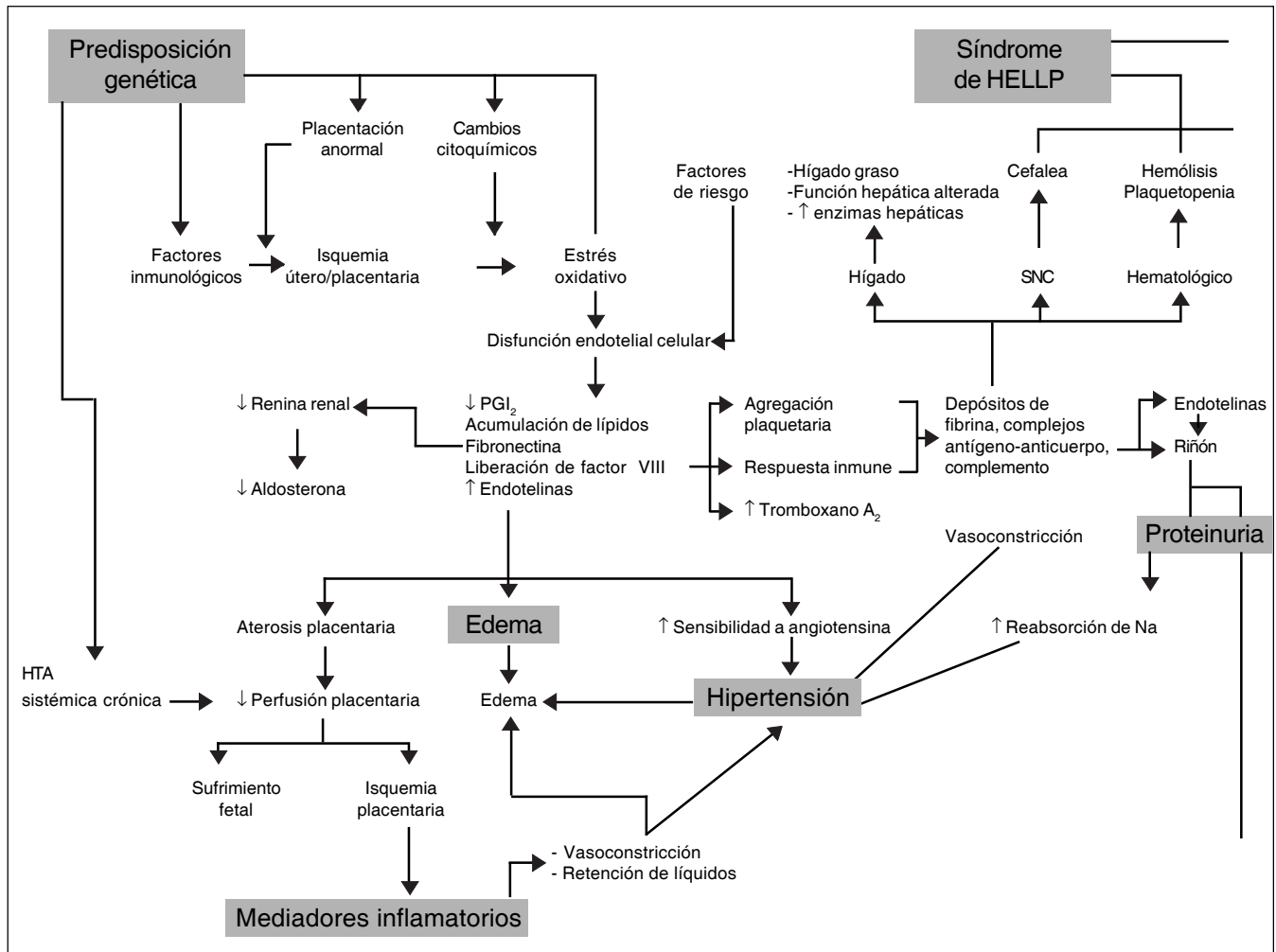


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia/eclampsia.

potenciales sujetos de sufrir la enfermedad y clasificarlos según grupos de riesgo y lo más significativo es que algunos de ellos pueden ser medidos de manera temprana y consecuentemente pueden predecirse la respuesta clínica y el tratamiento preventivo, (Tabla 3).<sup>20-23</sup>

### CONCLUSIÓN

Hasta el momento no se han establecido los mecanismos principales involucrados en la génesis de la PE. Se han estudiado diferentes vías moleculares, las principales concluyen en la participación central de la disfunción endotelial y la síntesis de mediadores solubles que generan una grave alteración en la función placentaria y grave hipoxia tisular (Figura 2).

### REFERENCIAS

1. Mutter WP, Karumachi SA. Molecular Mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res* 2008; 75: 1-8.
2. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 2008; 29: 763-71.
3. Grill s, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Terçanlı S, Holzgreve W, Hahn S, Lapaire O. Potential markers of preeclampsia- a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009; 7: 70-84.
4. Bonney EA. Preeclampsia: a view through the danger model. *J Reprod Immunol* 2007; 76: 68-74.
5. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarker for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 186-94.
6. van Rijn BB, Franx A, Steegers EA, de Groot CJ, Bertina RM, Pasterkamp G, Voorbij HA, et al. Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, proinflammatory phenotype and susceptibility to early onset preeclampsia and HELLP syndrome. *PLoS ONE* 2008; 3: 1-9.

7. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 157-71.
8. Gregg AR. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 223-41.
9. Henry CS, Biedermann SA, Campbell MF, Guntupalli JS. Spectrum of hypertensives emergencies in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004; 20: 697-712.
10. Aagaard TK, Belfort MA. Eclampsia: morbidity, mortality and management. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 12-23.
11. Harrison GA, Humphrey KE, Jones N, Badenhop R, Guo G, Elakis G, Kaye JA, et al. A genome-wide linkage study of preeclampsia-eclampsia reveals evidence for a candidate region non 4q. *Am J Human Genet* 1997; 60: 1158-67.
12. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 1607-12.
13. Carr DB, Epplein M, Jonson CO. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 965-72.
14. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, et al. Circulating angiogenic factors and risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-83.
15. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
16. Heyl W, Handt S, Reister F, Gehlen J, Mittermayer C, Rath W. The role of soluble adhesion molecules in evaluating endothelial cell activation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 68-72.
17. González-Quintero VH, Smarkusky LP, Jiménez JJ, Mauro LM, Jy W, Hortsman LL, O'Sullivan MJ, et al. Elevated plasma endothelial microparticles: preeclampsia versus gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1418-24.
18. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2440-8.
19. Wang Y, Gu Y, Lucas MJ. Expression of thrombin receptors in endothelial cells and neutrophils from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2002; 87: 167-73.
20. Fawaz A, Raj R, Ma'asoumah M. Maternal cytokine production patterns in women with preeclampsia. *Am J Reproduc Immunol* 2005; 54: 30-7.
21. Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cell from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 817-24.
22. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004; 20: 763-76.
23. Yoveg Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1655-60.