

FISIOPATOLOGIA DE LA PREECLAMPSIA**RAUL MEJIA, ADRIANA SARTO**

Programa de Medicina Interna General, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires; División Obstetricia, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández; Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

Resumen La preeclampsia es una enfermedad que característicamente aparece sólo durante el embarazo. Tiene una alta prevalencia en los países en vías de desarrollo donde se constituye en la primera causa de muerte materna. En la actualidad se considera que ésta es una enfermedad producida por la activación del endotelio vascular, desencadenada probablemente por isquemia placentaria la cual a su vez estaría generada por un defecto en la invasión por el trofoblasto de las arterias espiraladas uterinas. Se invocan causas genéticas, inmunológicas y bioquímicas para explicar el porqué de este defecto en la implantación del trofoblasto con la isquemia placentaria que trae aparejada. Como consecuencia de la activación endotelial se liberan diferentes mediadores químicos que al actuar afectan el funcionamiento de todos los órganos y sistemas, produciendo los diversos síndromes relacionados con la preeclampsia. El gran interés que existe en la prevención de esta enfermedad se traduce en los estudios multicéntricos con calcio y aspirina que se han realizado y actualmente se llevan a cabo.

Palabras clave: preeclampsia, endotelio, hipertensión, preñez

La preeclampsia es un desorden multisistémico que surge como complicación del embarazo. Tiene una alta prevalencia en los países en vías de desarrollo donde según la O.M.S. aparece con una frecuencia que oscila entre 1/100 a 1/1700 embarazos¹. Constituye la primera causa de muerte materna y se calcula que anualmente mueren más de 50.000 mujeres de eclampsia. Se considera que un gran número de estas muertes serían evitables con un adecuado manejo médico-obstétrico².

La preeclampsia es una enfermedad que aparece sólo en el embarazo y se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial, proteinuria, edema generalizado y en algunos casos alteraciones hepáticas y/o en el sistema de coagulación. Esta enfermedad aparece después de la 20^o semana de gestación y generalmente cerca del

momento del parto. Puede configurar un cuadro leve, sin complicaciones, también puede progresar velozmente hasta llegar a la etapa convulsiva llamada eclampsia o presentar las severas complicaciones que se observan en el Síndrome HELLP. Su fisiopatología aún no es conocida y en la actualidad se están realizando numerosos intentos para dilucidarla.

En el embarazo normal el volumen sanguíneo materno aumenta en un 50%, al igual que el volumen minuto cardíaco, éstos alcanzan su máximo nivel al promediar el segundo trimestre de la gestación y se mantienen estables hasta el parto³. De manera similar aumentan el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular en más del 50%. A pesar del aumento del gasto cardíaco y de la volemia, la presión arterial disminuye durante la gestación alcanzando un nadir alrededor de la semana veinticuatro y volviendo a un valor cercano al pregestacional cerca del término. Este comportamiento de la presión arterial se debe a un descenso de la resistencia vascular sistémica

Recibido: 27-IX-1995

Aceptado: 5-I-1996

Dirección postal: Dr. Raúl Mejía, Callao 875, 1023 Buenos Aires, Argentina.

pese a que las concentraciones de renina, angiotensina II y aldosterona se hallan elevadas sugiriendo un mecanismo de «resistencia vascular» a la acción de estos agentes vasoconstrictores^{4, 5}. El embarazo, por lo tanto, representa un estado hemodinámico cuyas principales características son: alto volumen, baja presión, baja resistencia⁶. El mecanismo fisiológico exacto responsable de estos cambios no es conocido pero diferentes mediadores endoteliales tales como las prostaglandinas I y E, y el óxido nítrico (ON) han sido propuestos en los últimos años.

El desencadenante de los fenómenos que llevan a la preeclampsia sería un defecto en la implantación del trofoblasto. En el embarazo la anidación del embrión es seguida por la migración de las células trofoblásticas dentro de las paredes de las arterias espiraladas uterinas, las cuales pierden la capa muscular media permitiendo así el aumento del flujo uterino necesario para mantener el embarazo. En la preeclampsia esta invasión se produce en forma parcial y se limita a los vasos de la decidua mientras que los del miometrio conservan su capa muscular y tienen un diámetro un 40% menor que el que tendrían en un embarazo normal^{7, 8}. Recientes estudios han demostrado que el trofoblasto de las mujeres con preeclampsia tiene mayor concentración de glucógeno y esto sustenta la hipótesis acerca de que un defecto en la diferenciación y maduración del trofoblasto sería la responsable del defecto en la implantación⁹. Esta enfermedad tiene una fuerte incidencia familiar y se ha sugerido la presencia de un gen recesivo que determine estas alteraciones en la composición del trofoblasto¹⁰. Hay informes contradictorios acerca del papel que juegan los antígenos HLA en la migración de las células trofoblásticas pero ciertas evidencias sugieren que las portadoras del antígeno DR4 tienen mayor incidencia de preeclampsia¹¹.

El defecto en la implantación del trofoblasto produce isquemia placentaria y como consecuencia de ella un aumento en la peroxidación lipídica no controlado por los mecanismos antioxidantes fisiológicos, estos últimos estarían disminuidos en la preeclampsia. Estos productos de la peroxidación lipídica, al estar aumentados, serían los responsables de la activación endotelial que desencadena esta enfermedad^{12, 13}.

El endotelio normal, es un órgano distribuido por todo el organismo y tiene a su cargo impor-

tantes funciones como son la de mantener la integridad del compartimiento vascular, inhibir la activación plaquetaria y la cascada de la coagulación, regular la contractilidad del músculo liso vascular, y actuar de regulador de la respuesta inflamatoria. En la actualidad se considera que la preeclampsia es una enfermedad producida por la activación endotelial¹⁴. Se han estudiado algunos de los agentes que participan en este proceso y su relación con esta patología; los más relevantes son:

Endotelina I: Es el agente vasoconstrictor más poderoso que se conoce, actuando directamente sobre el músculo liso vascular a través de un receptor denominado ETa, su acción es inhibida por el óxido nítrico y por la prostaciclina que son liberados por la célula endotelial cuando es estimulado el receptor de endotelina ETb¹⁵. No se ha logrado demostrar el papel de este péptido en la preeclampsia pero se ha demostrado que pequeñas cantidades de endotelina amplifican la respuesta vasoconstrictora ante otros agentes presores. Hasta el presente los niveles plasmáticos de endotelina sólo pueden ser considerados como marcadores de injuria endotelial¹⁶.

Oxido nítrico: Este gas inorgánico es un importante mensajero molecular que interviene en casi todos los sistemas del organismo. Esta sustancia, anteriormente llamada factor de relajación endotelial, es un potente vasodilatador y la inhibición de su síntesis, en la rata preñada, revierte el bloqueo de la respuesta presora ante la angiotensina II, noradrenalina y vasopresina que normalmente se observa en la gestación. Aún no está totalmente dilucidado el papel que juega este compuesto en la preeclampsia, considerando que la mayor parte del óxido nítrico sintetizado en el organismo es de origen neuronal^{17, 18}.

Derivados del ácido araquidónico: En el embarazo normal se observa un aumento de la síntesis de prostaglandinas, tanto de aquéllas que tienen acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria (ej: PGE₂ y prostaciclina) como de aquéllas que tienen acción biológica opuesta (ej: TxA₂). En las pacientes con preeclampsia se han observado diferencias en la concentración de eicosanoides plasmáticos en comparación con embarazadas sanas, estas diferencias se expresan como alteraciones en la relación TXA₂/PGI₂ la cual se ha encontrado elevada en la sangre venosa periférica. Actualmente se considera que

éste es un fenómeno secundario a la injuria endotelial¹⁹.

Al producirse, entonces, la injuria o activación del endotelio, éste no sólo pierde la capacidad de cumplir con sus funciones sino que además genera mediadores que tienen actividad procoagulante, vasoconstrictora y mitogénica. Estos fenómenos se expresan de manera diferente según el órgano afectado; los sectores más afectados son los siguientes:

Aparato cardiovascular: La presión arterial es extremadamente lábil en la preeclampsia. El elemento hemodinámico preponderante es la vasoconstricción y el aumento de la resistencia periférica que se observa es producido por un aumento de la respuesta presora a los agentes vasoconstrictores endógenos como la angiotensina II⁴,²⁰. La permeabilidad capilar está aumentada favoreciendo el pasaje de líquido al intersticio y de esta manera se explica el edema generalizado acompañado de hipovolemia relativa que se observa en la preeclampsia²¹.

Riñón: El filtrado glomerular, que en el embarazo normal está aumentado en un 50%, disminuye en la preeclampsia produciéndose un incremento en los valores de ácido úrico y creatinina. Esta modificación de la hemodinamia renal tiene un origen multifactorial, entre los factores involucrados se halla la vasoconstricción y disminución del volumen intravascular, el edema de la célula endotelial (glomeruloendoteliosis) y la isquemia glomerular que trae aparejada²². Estos cambios podrían explicar la oliguria y la retención de sodio que se observa en estas pacientes, de la misma manera la proteinuria estaría provocada por el aumento de la permeabilidad secundaria a esta lesión endotelial.

Hígado: El compromiso hepático en la preeclampsia se manifiesta por dolor en el hipocondrio derecho y/o aumento de las transaminasas, y puede llegar a su máxima expresión constituyendo el síndrome HELLP (hemólisis, trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas)²³. La lesión primaria es el depósito de fibrinógeno y fibrina en los sinusoides acompañado de hemorragias periportales las cuales pueden evolucionar a hematomas subcapsulares e incluso a la ruptura hepática²⁴. Algunos estudios sugieren que el depósito de microvesículas de grasa que se observa en el «hígado gra-

so agudo del embarazo» forma parte del mismo proceso²⁵.

Coagulación: Las alteraciones de la coagulación son un fenómeno característico en la preeclampsia, aunque existen controversias acerca de la magnitud que alcanzan. El descenso de los niveles de antitrombina III²⁶, principal inhibidor del sistema plasmático de la coagulación, observado en estas pacientes, indica un incremento de la actividad trombínica con la subsecuente generación de trombina demostrando cierto grado de activación subclínico de la coagulación. El endotelio dañado sería el responsable de este fenómeno, así como también de la activación plaquetaria que puede culminar en trombocitopenia, ésta se puede observar hasta en el 15% de las preeclampsias severas²⁷.

Sistema nervioso: El compromiso cerebral es la principal causa de muerte en la preeclampsia. La presencia de isquemia cerebral difusa se ha demostrado tanto por Doppler transcraneal como por angiografía. El grado de afección varía entre cefalea secundaria a edema cerebral hasta hemorragias corticales y subcorticales. La lesión característica es la hemorragia pericapilar en anillo y se cree que sería causada por un fallo en la autorregulación del flujo cerebral²⁸.

Crecimiento fetal: La preeclampsia se acompaña de retardo de crecimiento intrauterino. El grado de retardo no se correlaciona con la disminución de flujo a través de las arterias espiraladas, sino que aparentemente sería la respuesta fetal a la insuficiencia placentaria producida por la activación endotelial²⁹.

La preeclampsia es entonces una enfermedad multisistémica provocada por la activación del endotelio vascular en respuesta a la isquemia placentaria. El tratamiento definitivo es la finalización del embarazo si la madurez fetal lo permite. En caso de progresión incontrolable de la enfermedad se recomienda finalizar el embarazo independientemente de la edad gestacional ya que de lo contrario se pone en riesgo la vida de la madre y del feto.

La prevención de esta enfermedad ha despertado un gran interés, principalmente en lo que respecta al suplemento nutricional y al uso de aspirina.

Calcio: El agregado de 1 a 2 gramos diarios de calcio a la dieta produce un descenso de la pre-

sión arterial en la mujer embarazada tanto normotensa como hipertensa³⁰. Estos estudios no lograron demostrar un descenso en la incidencia de preeclampsia. Se espera que los resultados de un estudio multicéntrico en curso resuelva la controversia²⁸.

Aspirina: El uso de esta droga en el embarazo se basa en que bajas dosis de ella (30 a 100 mg/d) tendría un mayor efecto inhibitorio sobre la síntesis de tromboxano plaquetario que sobre la síntesis de prostaciclina endotelial y de esta manera se lograría revertir el desequilibrio entre estos mediadores que se observa en la preeclampsia³¹. Estudios multicéntricos recientes no han logrado demostrar un beneficio tal que justifique su uso en todas las mujeres embarazadas, aunque sería adecuado utilizarla en aquellas pacientes que ya han sufrido preeclampsia en embarazos anteriores^{32, 22}.

Es de suma importancia para los médicos aprender a reconocer esta enfermedad debido a su alta prevalencia, la falta de tratamiento definitivo y el mal pronóstico materno y perinatal que implica; es importante tener en cuenta que se trata de una enfermedad multisistémica que requiere para su tratamiento de un equipo médico multidisciplinario, entrenado en la detección precoz y tratamiento de las complicaciones que trae aparejadas.

Summary

Physiopathology of preeclampsia

Preeclampsia is a disease which appears only during pregnancy. It is highly widespread, and in the underdeveloped countries is the leading cause of maternal mortality. Nowadays it is considered a disease originated in the activation of the vascular endothelium triggered by placental ischemia. The latter is produced by a defect in the trophoblastic invasion of the spiral arteries of the uterus. Genetic, immunologic and biochemical causes have been postulated in the attempt to explain this defect in the trophoblastic implant, but whatever the cause, the endothelial activation produces several chemical mediators affecting the function of all organs, and then generating preeclampsia related syndromes. The prevention of this disease occupies a special place in research and there are numerous trials with aspirin and calcium being developed at the moment.

Bibliografía

1. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variations in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 80-3.
2. Rosenfield A, Maine D. Maternal mortality-a neglected tragedy. Where is the M in MCH? *Lancet* 1985; 2: 83-5.
3. Clark SI, Cotton DB, Hankins GD, Phelan J (eds). Handbook of critical care obstetrics. Boston: Blackwell Scientific Publication 1994; 3-18.
4. Gant NF, Daley GL, Chand S. A study of angiotensin II response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973; 52: 2682-9.
5. de Jong CLD, Dekker GA, Sibai B. The renin-angiotensin-aldosterone System in preeclampsia. *Clin Perinatol* 1991; 18: 683-711.
6. Easterling TR, Benedetti TJ. Preeclampsia: a hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1447-53.
7. Khong TY, DeWolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1049-59.
8. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 98: 648-55.
9. Arkwright PD, Rademacher TW, Dwek RA, et al. Preeclampsia is associated with an increase in trophoblast glycogen and glycogen synthase activity, similar to that found in hydatiform moles. *J Clin Invest* 1993; 91: 2744-53.
10. Liston WA, Kilpatrick DC. Is genetic susceptibility to pre-eclampsia conferred by homozygosity for the same single recessive gene in the mother and fetus? *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 1079-86.
11. Kilpatrick DC, Gibson F, Liston WA, et al. Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLA DR4. *Lancet* 1989; 336: 1063-5.
12. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, McLaughlin MK. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 897-901.
13. Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipids peroxids and Thromboxan are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 946-9.
14. Roberts J, Redman C. Pre-eclampsia: More than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-51.
15. Levin E. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-63.
16. Friedman S, Lubarsky S, Ahokas R, Nova A, Sibai B. Preeclampsia and related disorders; Clinical aspects and relevance of endothelin and nitric oxide. *Clin Perinatol* 1995; 22: 343-55.
17. Ahokas RA, Sibai BM. Endothelium-derived relaxing

- factor inhibition augments vascular angiotensin II reactivity in the pregnant rat hind limb. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1053-8.
18. Lubarsky SL, Ahokas RA, Friedman SA. Effect of chronic nitric oxide synthesis inhibition on blood pressure and angiotensin II pressor-responsiveness in the pregnant rat. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 273-81.
 19. Friedman SA. Pre-eclampsia. A review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 122-32.
 20. Chesley LC. Vascular reactivity in normal and toxemic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1966; 9: 871-81.
 21. Oian P, Maltau JM, Noddeland H. Transcapillary fluid balance in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 234-9.
 22. Lindheimer MD, Katz AL. The kidney in pregnancy. In Brenner BM, Rector FC Jr (eds): *The Kidney*, ed 3. Philadelphia: WB Saunders, 1986; 1253-95.
 23. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67.
 24. Aarnoudse JG, Houthoff HF, Weits et al. A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy: A clinical and histopathological study. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 145-55.
 25. Riely CA, Latham PS, Romero R, et al. Acute fatty liver of pregnancy. *Ann Intern Med* 1987; 106: 703-6.
 26. Weiner CP, Brand J. Plasma antithrombin III activity: An aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 275-9.
 27. Thiagarajah S, Bourgeois F. Thrombocytopenia in preeclampsia: Associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 1: 150-8.
 28. Barron W. Hypertension. In: Barron W, Lindheimer M (eds). *Medical disorders during pregnancy*, ed 2°. St. Louis: Mosby-Year Book, pp: 1-36, 1995.
 29. Friedman SA, Taylor MN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 1991; 18: 661-82.
 30. Belizán JM, Villar J, González L, Campodónico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1399-405.
 31. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A₂ to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989; 321: 351-6.
 32. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-29.
 33. Darling M, Higgins J. CLASP: millstone or milestone? *Lancet* 1994; 343: 616-7.

- - -

Creo que la curiosidad y el conocimiento se insertan en la historia del hombre como un destino ineluctable, irreversible y espléndido. Creo que la ciencia actual es una expansión inaudita de este destino, que en nada se parece a lo que durante siglos se llamó la ciencia, una agitación del espíritu cuyas conclusiones no provenían del estudio modesto y paciente del objeto sino que, disfrazadas, emanaban de la imaginación, sin exigencias de control, duda metódica, ni rigor. Creo que fueron los occidentales quienes, horadando la roca, vieron aparecer poco a poco ese nuevo tesoro del espíritu humano que llamamos humildad científica.

Jean Hamburger

El hombre y los hombres. Buenos Aires: Emecé Editores 1977, p 13