



Artículos de revisión

Fisiopatología de la preeclampsia materna

Pathophysiology of maternal preeclampsia

Francisco Javier Cruz-Martínez*

Citar como: Cruz-Martínez FJ. Fisiopatología de la preeclampsia materna. Arch Med Urogen Mex. 2024;16(2):109-116.

RESUMEN

Una vez que se da la primera etapa de la preeclampsia de aparición temprana denominada como preeclampsia placentaria, se inyectan a la circulación sistémica micropartículas del sincitiotrofoblasto que producen el síndrome materno de preeclampsia que consiste en hipertensión arterial, proteinuria, síndrome de fuga capilar y tendencia a la trombosis microangiopática. Mecanismos que interactúan entre sí para producir falla orgánica que desemboca en la muerte si no se interrumpe el embarazo. En el artículo se explicará la fisiopatología de cada uno de estos componentes describiendo mecanismos de desequilibrio en la mecánica vascular, trastornos en la dinámica de fluidos, glomeruloendoteliosis y procoagulabilidad.

ABSTRACT

Once the first stage of early-onset preeclampsia known as placental preeclampsia occurs, microparticles of the syncytiotrophoblast are injected into the systemic circulation producing the maternal syndrome of preeclampsia which consists of arterial hypertension, proteinuria, capillary leak syndrome and a tendency toward microangiopathic thrombosis. These mechanisms interact with each other to produce organ failure that leads to death if the pregnancy is not interrupted. In the article I will explain the pathophysiology of each of these components, describing mechanisms of imbalance in vascular mechanics, disorders in fluid dynamics, glomeruloendoteliosis and procoagulability.

INTRODUCCIÓN

En la preeclampsia de aparición temprana, la etapa inicial de la fisiopatología que se denomina preeclampsia placentaria es compleja. En esta etapa una serie de componentes inmunológicos y no inmunológicos interactúan entre sí y llevan a las pacientes a presentar trastornos de mala placentación que repercuten principalmente en mantener un desequilibrio en el aporte de oxígeno de la circulación uteroplacentaria y el consumo de oxígeno que terminan en los procesos de necrosis y aponecrosis, donde se lleva a cabo la lisis de la membrana de las células del sincitiotrofoblasto y una inyección directa a la circulación materna de componentes moleculares intracelulares. (Recomiendo leer el artículo "Fisiopatología de la preeclampsia placentaria" del número anterior de esta revista para comprender de la mejor manera esta serie de mecanismos fisiopatológicos: Cruz-Martínez FJ. Fisiopatología de la preeclampsia placentaria. Arch Med Urogen Mex. 2024;16(1):37-44. DOI: 10.35366/115761).

El desarrollo del síndrome materno de preeclampsia que tiene como sustrato inicial en el caso de la preeclampsia de aparición temprana a la preeclampsia placentaria, se inicia una vez que los reactantes de oxígeno; el peróxido (O_2), peroxinitrito ($ONOO^-$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los factores antiangiogénicos, principalmente sFLT1 (de sus siglas en inglés: soluble fms-like tyrosine kinase) y la endoglina soluble (sEng) se inyectan a la circulación materna. Con estas sustancias, también componentes estructurales de los organelos celulares (ácido úrico, fragmentos de ácido desoxirribonucleico ADN fetal, moléculas de HMGB1 de sus siglas en inglés High Mobility Group Box 1, interleucina-1 IL-1, proteínas de choque térmico, moléculas de adenosín trifosfato ATP, histonas, ADN mitocondrial y otras micropartículas del sincitiotrofoblasto) se secretan directamente a la circulación materna. Estas moléculas participan en la amplificación de la respuesta inmunológica materna por sus propiedades antigénicas que las hacen denominar como patrones moleculares asociadas a daño DAMPs (de sus siglas en inglés: *Damage-Associated Molecular Patterns*).¹

* Unidad de Cuidados Intensivos adultos Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología y Obstetricia N. 3 Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano Del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México.

Una vez que estas sustancias se inyectan en la circulación materna interactúan con los mecanismos homeostáticos maternos alterando la mecánica vascular manifestándose como hipertensión arterial. También se produce una gran respuesta inflamatoria materna que lleva de manera secundaria a trastornos en la dinámica de fluidos y glomeruloendoteliosis que se manifiestan en la paciente como proteinuria y síndrome de fuga capilar. Adicionalmente se producen desequilibrios en los mecanismos hemostáticos que llevan a una procoagulabilidad y tendencia a la trombosis microangiopática. Todos estos mecanismos interactúan entre sí para producir falla orgánica.

En los próximos párrafos trataré de explicar la serie de eventos fisiopatológicos que explican cada uno de estos apartados.

DESEQUILIBRIO EN LA MECÁNICA VASCULAR

El dato clínico pivote que hace sospechar la presencia de síndrome materno, es la presencia de elevación de cifras tensionales.

Esta elevación de cifras tensionales se desencadena principalmente por las modificaciones funcionales endoteliales y de la musculatura lisa vascular que llevan al trastorno en la mecánica vascular que equilibra la balanza a favor de la vasoconstricción.

Óxido nítrico

El óxido nítrico es una de las sustancias que tiene propiedades vasodilatadoras. En la preeclampsia los reactantes de O₂ sintetizados por mediación de los mecanismos de necrosis y apoptosis celular se inyectan a la circulación materna, en este sitio se encuentran con enzimas antioxidantes tipo peroxidasas, catalasas y superóxido dismutasas, por diversos factores ya sea predisposición genética o la cantidad de peróxidos que rebasan la cantidad de enzimas, en ocasiones los reactantes de oxígeno escapan sin ser inhibidos. El peróxido que escapa a su inhibición viaja unido al colesterol LDL, este colesterol LDL oxidado se une al endotelio por medio de su receptor inyectando directamente el peróxido que se une al óxido nítrico produciendo peroxinitrito, sustancia que pierde sus propiedades vasodilatadoras y que puede causar daño por oxidación.²

Por otro lado, el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF es esencial para mantener la producción de óxido nítrico, ya que por mediación de su unión al receptor tipo 2 favorece la estimulación de la enzima óxido nítrico sintetasa, desafortunadamente el sFlt-1 que se inyecta directamente a la circulación materna se une al factor de crecimiento del endotelio vascular materno inhibiendo por

competición su unión a este receptor disminuyendo la estimulación de la enzima óxido nítrico sintetasa.³⁻⁸

Ambos mecanismos favorecen que el equilibrio de la balanza de la mecánica vascular se desvíe a la vasoconstricción, en este caso por disminución de la síntesis y función del óxido nítrico. Aunado a estos factores en algunas pacientes se pueden tener componentes genéticos adicionales que favorecerían la presencia de hipertensión más temprana y agresiva, entre ellos la síntesis aumentada de dimetilarginina asimétrica (ADMA) y fosfodiesterasa que inhiben la síntesis y función del óxido nítrico respectivamente, o una disminución de la función de guanilato ciclasa o de GMP cíclico en la célula muscular lisa.²

Prostaglandinas y tromboxanos

La prostaciclina o prostaglandina I₂ (PGI₂), es una sustancia de la que se ha demostrado ampliamente su funcionamiento en el ámbito de la mecánica vascular, es un potente vasodilatador, este mecanismo se da principalmente por la atenuación de la vasoconstricción que estimula la angiotensina II.^{9,10} Como parte de los cambios fisiológicos del embarazo se tiene una cierta sensibilidad disminuida a los efectos de la angiotensina II, como efecto secundario de moléculas vasodilatadoras como la prostaciclina. En pacientes preeclámpticas se observa una pérdida fisiopatológica de esta resistencia a la angiotensina II, que es explicada por una disminución en la cantidad y acción de la prostaciclina. Por el contrario, el tromboxano A₂, que a diferencia de la prostaciclina tiene efectos de vasoconstricción, se ha observado con un comportamiento contrario en los niveles séricos, ya que se observan aumentados.^{11,12}

La inhibición del factor de crecimiento del endotelio vascular y del factor de crecimiento y transformación beta, el primero por el sFlt-1 y el segundo por la sEng por un mecanismo de competición similar el referido para el sFLT1, probablemente son los causantes de fenómenos adicionales que repercuten en los mecanismos de disfunción endotelial que desequilibran la balanza y que favorecen a la enzima tromboxano sintetasa por arriba de la prostaglandina sintetasa presentes en las pacientes preeclámpticas, aunque aún se desconocen todos los mecanismos que concatenan estos fenómenos.

Endotelina

La endotelina-1 (ET-1), es el vasoconstrictor más potente conocido, la exocitosis de esta sustancia ocurre en respuesta a estímulos exógenos como hipotermia, estrés mecánico y sustancias agonistas como histamina y trombina.¹³ En las pacientes embarazadas con preeclampsia se ha demostrado que los niveles de ET-1 se encuentran 1.5 a 2 veces por arriba que en controles sin la enfermedad.¹⁴⁻¹⁸

También se tiene registro en la literatura, tanto en pacientes tratados con fármacos inhibidores de VEGF como en modelos animales de inhibición de VEGF por sFlt-1, donde se describe un aumento del nivel de endotelina 3 a 4 veces por arriba de los niveles basales.^{19,20}

La ET-1 produce una estimulación de la enzima óxido nítrico sintetasa y estimulan la producción de prostaciclina, para mantener el equilibrio de la mecánica vascular, pero desafortunadamente en la paciente con preeclampsia estos mecanismos como referimos en párrafos anteriores están alterados modificando esta respuesta compensadora.²¹

RESPUESTA INFLAMATORIA

Desde hace ya varios años, era evidente para los investigadores que micropartículas del sincitiotrofoblasto procedentes de células del tejido placentario, producían un proceso inflamatorio estéril, por estimulación secundaria de células del sistema inmunológico en las mujeres embarazadas sanas. Este proceso inflamatorio se ve ampliamente incrementado en pacientes portadoras de preeclampsia.²²⁻²⁴

Actualmente sabemos que algunos de los componentes moleculares de los organelos celulares del sincitiotrofoblasto participan como alarminas. El ácido úrico, fragmentos de ADN fetal, la molécula nuclear conocida como HMGB1, la IL-1, proteínas de choque térmico, moléculas de ATP, reactantes de oxígeno, histonas y ADN mitocondrial que en su conjunto se denominan patrones moleculares asociados a daño o DAMPs, son inyectados directamente a la circulación materna. El sistema inmunológico innato (células dendríticas, macrófagos y neutrófilos), por medio de receptores de reconocimiento de patrones o PPRs (de sus siglas en inglés: *Pattern Recognition Receptors*), entre ellos incluidos los TLRs (de sus siglas en inglés *Toll-like receptors*), NLRs e inflammasoma citoplásmicos (de sus siglas en inglés: *NOD-Like Receptors*), RIG-I intracelular (de sus siglas en inglés: *Retinoic Acid-Inducible Gene-1*), receptores de lectina transmembrana tipo-C, y los receptores AIM2-like (de sus siglas en inglés: *Absent In Melanoma 2*), reconocen éstas sustancias, y producen una amplificación de la respuesta inmunológica materna, por mediación de factores como el NF- κ B.^{25,26} Sustancia que estimula la producción de factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, linfotoxina, interferón beta, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos, factor estimulador de colonias de macrófagos-granulocitos, molécula de adhesión intracelular 1, molécula de adhesión celular vascular 1 o VCAM-1 (por sus siglas en inglés: *Vascular Cell Adhesion Molecule*), selectina E, sustancias que se ven alteradas a la alza tanto a nivel placentario como materno en pacientes preeclámpticas.²⁷

Esta amplificación de la respuesta inmune de manera secundaria produce efectos adicionales en la homeostasis materna.

TRASTORNOS EN LA DINÁMICA DE FLUIDOS Y GLOMERULOENDOTELIOSIS

Las citoquinas proinflamatorias son capaces de producir fenómenos que repercuten en la dinámica de fluidos a nivel vascular. Ocasionando la presencia de un síndrome de fuga capilar con extravasación de líquidos a tercer espacio que caracteriza el edema periférico y que repercute en la presencia de disfunción de varios órganos.

De primera instancia el glucocálix, componente estructural endotelial que se encuentra en contacto directo con los componentes de la sangre y que tiene una importante función en el intercambio de fluidos, principalmente por el hecho de que produce una porción infra glucocálix con una presión coloidosmótica de 0 cmH₂O. En estudios de la literatura internacional encontramos que las pacientes preeclámpticas se encuentran con un aumento importante de los componentes estructurales de esta capa a nivel sérico que traduce una destrucción acelerada.²⁸

Tratando de buscar intencionadamente los componentes fisiopatológicos que explican esta pérdida, podemos considerar al desequilibrio de la mecánica vascular que condiciona un incremento severo de la presión hidrostática del fluido sanguíneo que condiciona de manera mecánica el barrido de esta capa. Por otro lado, como parte de los mecanismos de la amplificación de la respuesta inflamatoria encontramos la síntesis de factores estimulantes de colonias principalmente de neutrófilos y la síntesis y expresión de selectinas en el endotelio materno, factores que en conjunto favorecen mecanismos de rodamiento, activación y diapédesis de neutrófilos que llevan a mecanismo de NETosis que participan en la mayor destrucción de la capa de glucocálix. Otro mecanismo es el incremento de enzimas principalmente heparanasas que favorecen la destrucción de glucolix.^{28,29}

Otro aspecto importante que tiene que ver con la dinámica de fluidos es la participación de los mecanismos implicados en la pérdida de las uniones intercelulares y para ello nos remontaremos a referir la relación que guarda la respuesta inflamatoria sistémica y las uniones intercelulares.

La secreción directa de reactantes de O₂ que rebasan a las enzimas antioxidantes maternas dañan directamente la monocapa celular endotelial. Por otro lado, las citoquinas y otros mediadores inflamatorios alteran la estructura del citoesqueleto celular por medio del desmontaje y la internalización de VE-cadherina, p120-catenina, alfa y beta catenina, fenómenos que producen pérdida de las uniones intercelulares que mantienen el equilibrio de la balanza a favor del síndrome de fuga capilar y edema tisular, que a su

vez aumenta el tamaño de las membranas basales y que produce de manera secundaria falla microcirculatoria y una menor difusión de oxígeno hacia los tejidos, mecanismo fundamental en la fisiopatología de las fallas orgánicas de los pacientes con edema intersticial.³⁰

En el endotelio glomerular de las pacientes con preeclampsia ocurre igual que en el resto de los endotelios, un desequilibrio en la mecánica vascular que produce tendencia a la vasoconstricción, pérdida de glucocálix, pérdida de las uniones intercelulares y lesión directa de las células. La inhibición del factor de crecimiento del endotelio vascular causado por el sFlt-1 produce la destrucción de los podocitos. Estos mecanismos, junto a fenómenos de procoagulabilidad que mencionaremos más adelante, se suman para que al final se desarrolle clínicamente una proteinuria que produce de manera secundaria una disminución de la presión coloidosmótica sistémica que favorece aún más el síndrome de fuga capilar produciendo un círculo vicioso.³¹

En suma, la pérdida de glucocálix, la pérdida de las uniones intracelulares y el daño endotelial directo producen un incremento en el índice de permeabilidad vascular capilar, que junto con la disminución de la presión coloidosmótica y el aumento de la presión hidrostática sistémica favorecen la extravasación de líquido a tercer espacio y edema intersticial que al final llevaría a fallas orgánicas que complicarán a las pacientes portadoras de preeclampsia.

PROCOAGULABILIDAD

El embarazo por sí solo es procoagulante. En este apartado referiremos cambios fisiológicos que se producen desde el primer trimestre del embarazo y que guardan importancia significativa ya que producen que los fenómenos tromboticos aumenten 4 a 5 veces durante el embarazo en comparación con el grupo de personas no embarazadas. Se describe un aumento en los niveles del fibrinógeno, factores de la coagulación VII, VIII, X, XII y del factor de von Willebrand (vWF) y por otro lado hay una disminución en la actividad de la proteína S un 30%-54%.³²

En la preeclampsia como ya fue referido, como parte de la amplificación de la respuesta inmune vamos a tener un incremento en la síntesis de citoquinas proinflamatorias, estas citoquinas proinflamatorias tienen efectos secundarios a nivel de los procesos de homeostasis de la hemostasia.³³ Se ha descrito ampliamente cómo estas sustancias favorecen la procoagulabilidad que según predisposición genética lleva a las pacientes a desarrollar trombosis microangiopática que puede llevar a las pacientes a incremento de falla orgánica (neurológica, renal, respiratoria o microvascular) y que puede en el 10% de las ocasiones manifestarse como síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y disminución de plaquetas).

A los cambios fisiológicos del propio embarazo y a la disminución de sustancias antiagregantes plaquetarias como el óxido nítrico y al aumento de sustancias proagregación plaquetaria como tromboxanos (ver párrafos anteriores), se suma la acción de estas citoquinas proinflamatorias que favorecen la producción y síntesis de sustancias inmiscuidas en los mecanismos de iniciación, propagación y amplificación de la hemostasia, como el incremento de factor tisular que activa al factor VII, la disminución de producción y función de anticoagulantes naturales como antitrombina y proteína C y S y la disminución que se produce en el inhibidor del activar de plasminógeno. Adicionalmente la lesión y muerte de células endoteliales ocasionada por reactantes de O₂ e inhibición del factor de crecimiento del endotelio vascular puede desencadenar la hemostasia primaria que consiste en la unión de plaquetas a vWF y colágena de la membrana basal que queda denudada posterior a la muerte de células endoteliales que puede perpetuar y amplificar la respuesta hemostática.³⁴

En la preeclampsia placentaria en algunos casos se ha referido la participación de la procoagulabilidad mencionando factores genéticos y adquiridos importantes (factor V Leiden G1691A, la protrombina G20210A, hiperhomocisteinemia y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos), otros trastornos genéticos que llevan a una disminución de función de ADAMS 13 y aumento de expresión de vWF pueden estar presentes en algunos grupos de pacientes que de cierta manera producen una mayor proclividad a la hipercoagulabilidad y mayor tendencia a la presencia de trombosis microangiopática.³⁵

SÍNDROME DE HELLP

Los cambios fisiológicos del embarazo y la presencia de manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica que producen eventos fisiopatológicos que disrumpen los mecanismos de la homeostasis de la hemostasia y que se unen a la predisposición genética que aumenta la proclividad a la procoagulabilidad, llevan al 10% de las pacientes con preeclampsia con criterios de severidad a manifestar síndrome de HELLP y ELLP (elevación de enzimas hepáticas y disminución de plaquetas sin hemólisis).

La tendencia a la procoagulabilidad que se produce en la preeclampsia lleva a las pacientes de inicio al consumo de plaquetas. Acompañando siempre a la presencia de trombocitopenia encontramos manifestaciones de lesión hepatocelular, que se caracterizan por la presencia de una elevación en las cifras de las enzimas hepáticas. Se desconoce por qué el predominio de la afección hepática debida a esta patología, aunque probablemente sea por el tipo de endotelio fenestrado que deja pasar todos los componentes del plasma, incluidas las proteínas, que se ponen en contacto directo con el hepatocito. El hígado se ve afectado por tres me-

canismos fisiopatológicos fundamentales, el primero y más importante es la presencia de trombosis microangiopática que afecta el espacio sinusoidal, al principio de mayor intensidad en el lado más cercano a la vena porta, condición que produce estasis en el espacio sinusoidal, si la trombosis microangiopática evoluciona, podría ocasionar la trombosis total del sinusoides e incluso llegar a necrosis confluyente que puede ser tan importante y llevar a la formación progresiva de un hematoma hepático que habitualmente se presenta en la región posterior del lóbulo derecho del hígado, pero que puede afectar a cualquier área de este órgano y que puede en su evolución final romper la cápsula de Glisson y producir hemoperitoneo y choque hipovolémico.^{36,37}

Otro fenómeno fisiopatológico también descrito es la participación de sustancias como los ligandos de FAS procedentes de la placenta y el factor de necrosis tumoral alfa sintetizado como parte de la amplificación de la respuesta inmune en la madre y los reactantes de O₂, estas sustancias por mediación de la vía intrínseca y extrínseca de la apoptosis en los hepatocitos pueden acelerar el proceso de lesión hepatocelular.³⁶

La lipotoxicidad es otro fenómeno que también es importante en la fisiopatología de la lesión hepática. En el caso del embarazo, por cambios metabólicos hay un incremento de la producción de colesterol y triglicéridos que predispone a las pacientes a tener esteatosis hepática. Fenómeno que se suma a la respuesta inflamatoria sistémica que se produce como parte de los mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia que ocasiona una resistencia a la insulina que sumada a los fenómenos de gluconeogénesis por la respuesta metabólica al trauma desencadena una incapacidad de las enzimas mitocondriales para poder procesar metabólicamente los ácidos grasos por medio de la beta oxidación, estos ácidos grasos se acumulan en el hepatocito y por mediación de mecanismos principalmente de estrés oxidativo desencadenarían fenómenos de lipotoxicidad que se suman a los eventos fisiopatológicos antes referidos de trombosis y apoptosis y que producirían juntos la lesión hepatocelular observable.³⁷⁻³⁹

Si la historia natural de la enfermedad continúa y la trombosis microangiopática evoluciona al empeoramiento, se producirán natas de fibrina en la microcirculación que obstaculizan el fluido de eritrocitos. Estos eritrocitos al atravesar estas áreas se deformarían y/o fragmentarían mecánicamente, dando las manifestaciones de hemólisis intravascular.^{36,37}

DAÑO NEUROLÓGICO

Los cambios fisiológicos del embarazo a nivel cerebral son secundarios a los cambios hemodinámicos y de líquidos y electrolitos del embarazo que consisten en la elevación del gasto cardíaco, el incremento del volumen intravascular y la disminución de la presión coloidosmótica por la hipoal-

buminemia dilucional, que hacen que la curva de autorregulación endovascular cerebral se desvíe a la izquierda y hacen al cerebro de la mujer embarazada más proclive a la hiperemia cerebral (edema cerebral vasogénico). Por otro lado, existen cambios fisiológicos dentro de la vasculatura cerebral que consisten en un incremento de la cantidad de capilares cerebrales, junto con una disminución del calibre de las paredes de los vasos sanguíneos que hacen a la mujer embarazada más proclive a la enfermedad vascular cerebral hemorrágica con cifras tensionales sistólicas mayores o iguales de 160 mmHg.^{32,40,41}

En la paciente con preeclampsia adicional a estos cambios fisiológicos del embarazo encontramos el aumento de la presión arterial media que repercute en un aumento de la presión de perfusión cerebral y los fenómenos que incrementan el índice de permeabilidad vascular cerebral y la disminución aún mayor de la presión coloidosmótica por glomeruloendoteliosis que favorecen la disrupción de la barrera hematoencefálica. Adicionalmente los fenómenos de neuroinflamación que se presentan secundarias a la amplificación de la respuesta inmune producen una estimulación de las células de la microglía del sistema nervioso central que perpetúan la respuesta inflamatoria local que producen mayor disrupción de la barrera hematoencefálica agregando más sustancias proinflamatorias y sumando el aumento de producción de acuaporinas (principalmente acuaporina 4) en las membranas de los astrocitos que forma parte de la barrera hematoencefálica, condicionando un círculo vicioso de mayor edema cerebral.^{42,43}

Adicional al aumento de la presión de perfusión cerebral y la disrupción de la barrera hematoencefálica, también se describen fenómenos que predisponen a tener un menor umbral convulsivo. Se han descrito modificaciones principalmente en la cantidad de receptores gabaérgicos que se encuentran disminuidos como parte de los cambios fisiológicos del embarazo, fenómeno que predispone a la embarazada a tener un menor umbral convulsivo, ya que al tener una menor cantidad de estos receptores el mecanismo de retroalimentación negativa de las neuronas inhibitorias no se da, equilibrando la balanza a favor de los neurotransmisores excitatorios. Durante la preeclampsia uno de los principales eventos fisiopatológicos que producen que este umbral convulsivo disminuya aún más es el fenómeno de la neuroinflamación que produce una mayor disrupción de la barrera hematoencefálica y una mayor disminución de la cantidad de receptores gabaérgicos. También este fenómeno inflamatorio interfiere con mecanismos fundamentales de repolarización neuronal principalmente inhibición de los receptores de potasio que hacen que la neurona tienda a permanecer despolarizada, con permanencia mayor del calcio intracelular, lo cual ocasionaría una mayor descarga eléctrica por mediación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato.⁴⁴⁻⁴⁶

En la **figura 1** se presenta un resumen de la fisiopatología de la preeclampsia de aparición temprana.

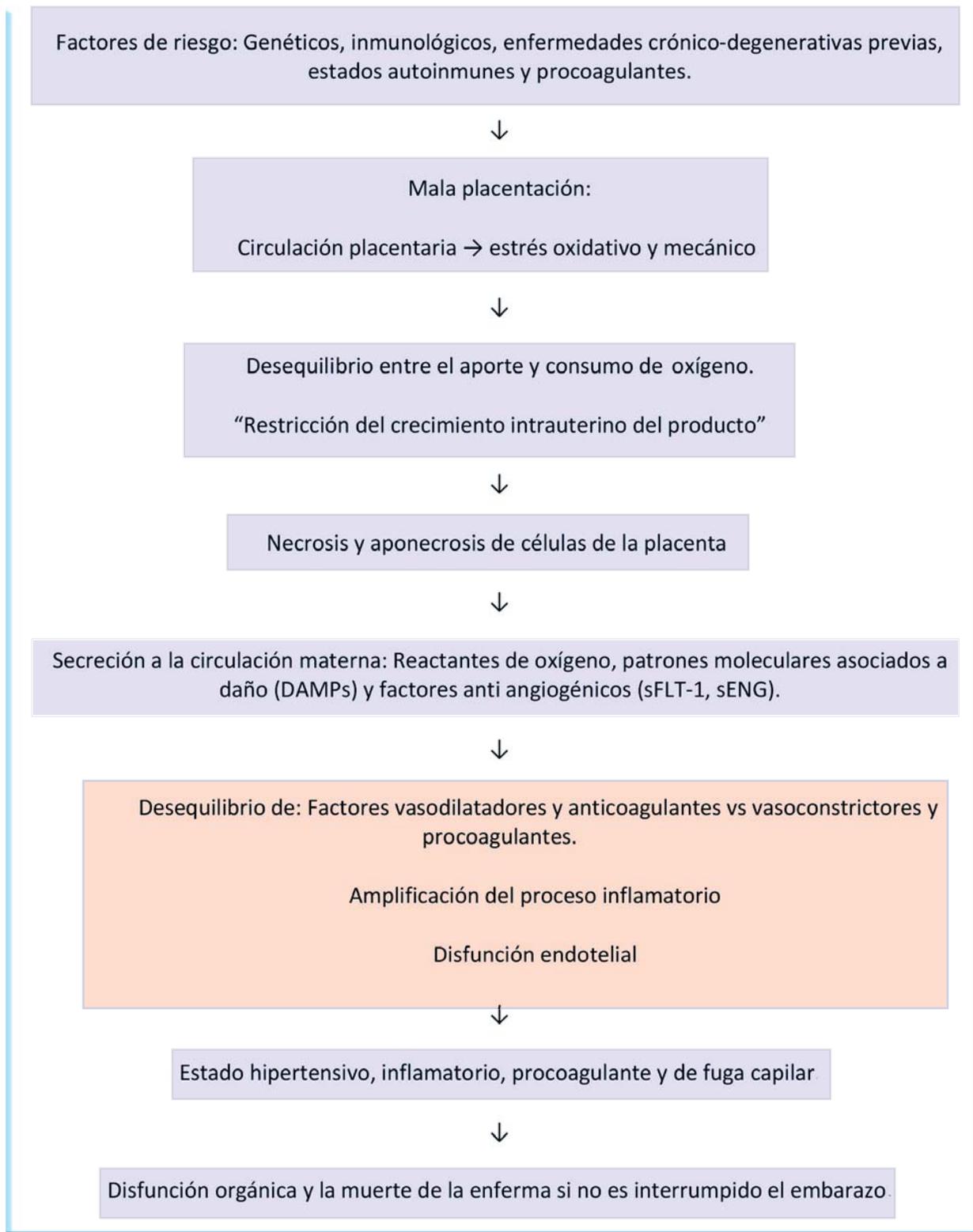


Figura 1. Resumen de la fisiopatología de la preeclampsia de aparición temprana.

PREECLAMPSIA DE APARICIÓN TARDÍA

En el grupo de pacientes donde no se ha demostrado fehacientemente un componente de mala placentación con estrés oxidativo previo a la presentación clínica, que manifiestan una presentación tardía de la enfermedad (preeclampsia de aparición tardía),⁴⁷ se han medido los niveles de enzimas productoras de reactantes de oxígeno como la nicotinamida dinucleótido oxidasa o NADPH y xantina oxidasa en tejido placentario y se encuentran menos aumentadas que en pacientes con presentación temprana de la enfermedad (preeclampsia de aparición temprana).

Los niveles de sFlt-1, y sEng, marcadores como la proteína placentaria 13 (PP13), moléculas sintetizadas en la placenta, que se han visto relacionadas con el proceso de mala placentación que caracteriza a la preeclampsia placentaria,^{48,49} aunado a otros estudios que demuestran mala placentación como USG doppler, predicen la aparición clínica de la enfermedad materna predominantemente en pacientes con preeclampsia temprana, pero no así en el grupo de pacientes con presentación tardía de la enfermedad.^{47,50}

La mayoría de estas pacientes con presentación tardía de la enfermedad tiene patologías previas como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad y síndrome metabólico. Patologías todas, que de cierta manera ocasionan respuesta inflamatoria sistémica, y disfunción endotelial. En el contexto del embarazo conforme avanza la senescencia placentaria se producen efectos proinflamatorios que llevan a mayor disfunción endotelial materna y que potencian estos eventos fisiopatológicos y que llevarán a la paciente a evolucionar a una preeclampsia materna clínicamente evidente. Afortunadamente este grupo de pacientes presentan una evolución menos severa de la enfermedad, y la mayoría puede llegar a término del embarazo sin presentar daño a órgano blanco que lo impida.⁴⁷ Estos estudios y presentaciones clínicas demuestran que la preeclampsia es un síndrome de una presentación fisiopatológicamente compleja. En un futuro se tendrá que determinar si estas presentaciones sin una fisiopatología de mala placentación se continúan describiendo como preeclampsia, o si son encasilladas en otro apartado.

CONCLUSIÓN

En la preeclampsia de aparición temprana los factores de riesgo genéticos, inmunológicos, enfermedades crónico-degenerativas previas, estados autoinmunes y procoagulantes participan en los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la primera etapa de la preeclampsia denominada como preeclampsia placentaria que conlleva trastornos de mala placentación que producen en la circulación placen-

taria estrés oxidativo y mecánico que llevan a un desequilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno produciendo necrosis y aponecrosis de células de la placenta que secretan a la circulación materna reactantes de oxígeno, patrones moleculares asociados a daño y factores angiogénicos que producen un desequilibrio de factores vasodilatadores y anticoagulantes contra vasoconstrictores y procoagulantes con una amplificación del proceso inflamatorio y disfunción endotelial que llevan a la madre a presentar un estado hipertensivo, inflamatorio, procoagulante y de fuga capilar que produce disfunción orgánica y la muerte de la enferma si no es interrumpido el embarazo.

En la preeclampsia de aparición tardía hay poca correlación con trastornos de mala placentación, pero las pacientes tienen muchas ocasiones un antecedente de enfermedades previas que conllevan una disfunción endotelial crónica que se ve amplificada una vez que se produce una mayor senescencia placentaria y que lleva a la paciente al síndrome de preeclampsia materna.

REFERENCIAS

1. Cruz-Martínez FJ. Fisiopatología de la preeclampsia placentaria. *Arch Med Urgen Mex.* 2024;16(1):37-44.
2. Gouloupoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med.* 2015 Feb;21(2):88-97.
3. Kappers MH, van Esch JHM, Sleijfer S, Danser AHJ, van den Meiracker AH. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects. *J Hypertens* 2009; 27:2297–2309.
4. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension* 2009; 54: 652–658.
5. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: H1054–H1058.
6. Shen BQ, Lee DY, Zioncheck TF. Vascular endothelial growth factor governs endothelial nitric-oxide synthase expression via a KDR/Flk-1 receptor and a protein kinase C signaling pathway. *J Biol Chem* 1999; 274:33057–33063.
7. Bouloumie A, Schini-Kerth VB, Busse R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1999; 41:773–780.
8. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399:601–605.
9. Goodman R.P., Killam A.R., Brash A.R. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1982; 142(7): 817-822.
10. Chattopadhyay AB, Sharma RC, Sharma RK, et al. Altered interactions of bioactive factors in pre-eclampsia. *International Journal of Medical and Clinical Research* 2013; 4(1): 248-251.
11. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot*

- Essent Fatty Acids. 2004; 70: 223-232.
12. Itami-Sordo ME, Jiménez NR, Haro R. Factores vasculares implicados en la Preeclampsia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 2012; 56(2): 18-24.
 13. Khimji AK, Rockey DC. Endothelin: biology and disease. *Cell Signal* 2010; 22: 1615-1625.
 14. Kamoi K, Sudo N, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma endothelin-1 levels in patients with pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 1486-1487.
 15. Bernardi F, Constantino L, Machado R, Petronilho F, Dal-Pizzol F. Plasma nitric oxide, endothelin-1, arginase and superoxide dismutase in preeclamptic women. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 957-963.
 16. Baksu B, Davas I, Baksu A, Akyol A, Gulbaba G. Plasma nitric oxide, endothelin-1 and urinary nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate levels in hypertensive pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 112-117.
 17. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 724-727.
 18. Jha V, Aggarwal PK, Chandel N, Jain V. Angiogenic balance and diagnosis of preeclampsia: selecting the right VEGF receptor. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 205-206.
 19. Kappers MH, van Esch JHM, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AHJ, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010; 56: 675-681.
 20. Kappers MH, Smedts FM, Horn T, van Esch JHM, Sleijfer S, Leijten F, et al. The vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a preeclampsia-like syndrome with activation of the endothelin system. *Hypertension* 2011; 58:295-302.
 21. Sakurai T, Yanagisawa M, Takawa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of a cDNA encoding a noniso peptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 732-735.
 22. Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CW. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 943-949.
 23. Germain SJ, Sacks GP, Soorana SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007; 178: 5949-5956.
 24. Sabapatha A, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56: 345-355.
 25. Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction*. 2016 Dec 15;152(6):R277-R292. DOI: 10.1530/REP-16-0453.
 26. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J Biol Chem*. 2014 Dec 19;289(51):35237-45. doi: 10.1074/jbc.R114.619304.
 27. Echeverri NP, Mockus IS. Factor nuclear kB (NF-kB): Signalosoma y su importancia en enfermedades inflamatorias y cáncer. *Rev. Fac. Med* 2008; 56 (2): 135.
 28. Galvis-Ramírez MF, Quintana-Castillo JC, Bueno-Sanchez JC. Novel Insights Into the Role of Glycans in the Pathophysiology of Glomerular Endotheliosis in Preeclampsia. *Front Physiol*. 2018 Oct 23;9:1470.
 29. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial [Medical significance of endothelial glycocalyx]. *Arch Cardiol Mex*. 2013 Oct-Dec;83(4):303-12.
 30. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12;363(7):689-91.
 31. Moghaddas Sani H, Zununi Vahed S, Ardalani M. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jan;109:408-416.
 32. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020 Aug;47(4):271-285.
 33. Meier J, Henes J, Rosenberger P. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2152-3.
 34. Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Apr;65(4):377-94. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00913.x.
 35. Gardikioti A, Venou TM, Gavrilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, Daniilidis A, Vlachaki E. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 31;23(7):3851.
 36. Petca A, Miron BC, Pacu I, Dumitraşcu MC, Mehedinţu C, Şandru F, Petca RC, Rotar IC. HELLP Syndrome-Holistic Insight into Pathophysiology. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 21;58(2):326.
 37. Brady CW. Liver Disease in Pregnancy: What's New. *Hepatol Commun*. 2020 Jan 6;4(2):145-156.
 38. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860-7.
 39. Buqué X, Aspichueta P, Ochoa B. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad [Molecular basis of obesity-related hepatic steatosis]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Sep;100(9):565-78.
 40. Johnson AC, Cipolla MJ. The cerebral circulation during pregnancy: adapting to preserve normalcy. *Physiology (Bethesda)*. 2015 Mar;30(2):139-47.
 41. Johnson AC, Nagle KJ, Tremble SM, Cipolla MJ. The Contribution of Normal Pregnancy to Eclampsia. *PLoS One*. 2015 Jul 28;10(7):e0133953.
 42. Cipolla MJ. Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension*. 2007 Jul;50(1):14-24.
 43. Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Aug;17(8):64.
 44. Lacunza RO, Pacheco-Romero J. Implicancias neurológicas de la preeclampsia, más que solo eclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2015 Oct;61(4):407-416.
 45. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013 Jun;69:16-24.
 46. Meng F, Yao L. The role of inflammation in epileptogenesis. *Acta Epileptologica*, 2020;2(1):1-19.
 47. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S907-S927.
 48. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18:186-194.
 49. Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, et al. Placental protein 13 as an early marker for preeclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG*. 2008;115:1465-1472.
 50. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, et al. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2007;27:258-263.