

Etiopatogenia de la preeclampsia

Drs. Francisco A Yegüez Marín *, Olivar C Castejón S **

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos propios del embarazo comprenden un abanico de posibilidades que van desde la preeclampsia (PE) a la eclampsia (E), caracterizada por la tríada clásica de hipertensión arterial, proteinuria y edema y que puede hacer su aparición en un período que va desde la semana 20 de gestación hasta el puerperio inmediato. Puede llegar a complicar hasta el 10 % de los primeros embarazos (1) y constituyen actualmente un importante problema de salud pública, debido a la significativa morbimortalidad materno-fetal que originan por restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y/o asfisia perinatal; asimismo, la madre está expuesta a complicaciones como el *abruptio placentae*, convulsiones, hemorragia intracerebral y daño hepático o renal.

A lo largo de los años han sido numerosas las investigaciones que han puesto en evidencia las repercusiones de esta enfermedad sobre la morbimortalidad maternofetal. En ese sentido, Meis y col. (2) refieren que hasta el 15 % de los partos prematuros son debidos a preeclampsia. Livingston y Maxwell (3), afirman que en países desarrollados, la preeclampsia es consistentemente responsable de 10 %-15 % de la mortalidad materna. Mundialmente, hay aproximadamente 76 000 muertes cada año debido a preeclampsia. Atrash y col. (4), demostraron que cerca de 18 % de las 1 450 muertes

maternas en Estados Unidos, entre los años de 1987 y 1990, fueron ocasionadas por la hipertensión inducida por el embarazo. Fathalla (5) en nombre de la FIGO, refiriéndose a seguridad materna, afirmó que cada minuto una mujer muere en relación con el embarazo y el parto, y que es la preeclampsia-eclampsia una de las principales entidades causante de mortalidad materna en países desarrollados.

En Venezuela, Guariglia y Herrera (6), afirman que 85 % de las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo (HIE) son primigrávidas y que en estas, su ocurrencia es mayor en menores de 21 y mayores de 35 años. Arcay y Rodríguez en el estado Carabobo (7), durante el período 1958-1969, reportaron una mortalidad perinatal de 30 % debida a PE. Agüero y Aure (8) en el período 1939-1968, encontraron una mortalidad perinatal por PE del 33,4 %. Gutiérrez y col. (9) en el período 1975-1986 encontraron cifras de mortalidad perinatal de 28 % debidas a PE. Más recientemente, Uzcátegui y Toro (10) en el período 1974-1990, reportaron una mortalidad perinatal de 14,78 %, lo cual significó un descenso significativo en relación con investigaciones previas.

En relación con la mortalidad materna por preeclampsia, Agüero y Aure (8) durante el período 1959-1974, reportaron que la mortalidad materna se ubicó entre 0,18 %-0,19 % y Gutiérrez y col. (9) en el período 1975-1986, encontraron una mortalidad muy parecida a la anterior de 0,21 %. García y col. (11) evaluando la mortalidad materna en hospitales de Maracaibo durante el período 1993-2000, encontraron una tasa de mortalidad global de 121,80 por cada 100 000 nacidos vivos y dentro de estas, el 27,77 % correspondió a muertes maternas debidas a

* Investigador asociado de la Unidad de Perinatología. Universidad de Carabobo. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Valencia Edo. Carabobo.

** Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA). Universidad de Carabobo. Laboratorio de Microscopía Electrónica.

trastornos hipertensivos asociados al embarazo. Estas cifras son desalentadoras, puesto que se dan en el contexto del surgimiento de innumerables avances tecnológicos y del conocimiento en el campo de la medicina, constituyéndose de esta manera, la PE, en una patología en permanente reto al intelecto del investigador, orientado este reto hacia la búsqueda de respuestas terapéuticas contundentes que conduzcan en alguna medida a reducir la morbimortalidad materno-fetal.

Etiopatogenia

En relación con la etiopatogenia de la PE, las evidencias sugieren la interacción de múltiples factores que alteran el ambiente materno fetal generando consecuencias devastadoras tanto para la madre como para el feto:

- Reyna-Villasmil y col. (12), en su investigación sobre estrés oxidativo en embarazadas antes y después del parto, empleando reacciones enzimáticas para medir las concentraciones nitrato/nitrito y determinando en plasma y placenta los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), un producto de la peroxidación lipídica, concluyen que los altos niveles de peróxidos lipídicos pueden ser la causa de la disminución de la síntesis de óxido nítrico (ON) y la hipertensión observada en las pacientes preeclámpicas, y que éstas alteraciones en el nitrato/nitrito y los peróxidos lipídicos en el plasma materno son mejorados por la culminación del embarazo.
- Otro elemento asociado es el factor de crecimiento epidérmico (EGF) que constituye una familia de al menos ocho factores de crecimiento de composición peptídica donde resaltan el EGF, el factor alfa de crecimiento transformante (TGF- α), el factor beta de crecimiento transformante (TGF- β), el factor de crecimiento semejante al epidérmico asociado a heparina (HB-EGF) entre otros. Estos factores de crecimiento se cree que juegan el rol de señales provenientes del embrión orientadas a garantizar la implantación. El EGF es un potente mitógeno y estimulador de la proliferación de varios tipos celulares, incluyendo fibroblastos, queratinocitos y células epiteliales. El TGF- α se cree puede estimular la angiogénesis, la mitosis o la diferenciación de células endometriales. El TGF- β se distribuye en las glándulas endometriales y en el estroma estimulando la producción de matriz extracelular por parte de las células estromales decidualizadas, además puede inhibir la invasión del trofoblasto, al promover la diferenciación del citotrofoblasto humano hacia el fenotipo no invasivo. Kliman y col. (13), al respecto añade que el TGF- β induce una regulación descendente de la síntesis de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Afirma que el HB-EGF tiene intensa actividad citoprotectora y es una importante señal proteica que regula la invasión trofoblástica durante el embarazo temprano. En este sentido, Leach y col. (14) en su investigación sobre el factor de crecimiento endotelial unido a la heparina (HB-EGF) y empleando hibridación *in situ* y técnicas inmunohistoquímicas en tejidos placentarios, encontraron que en las pacientes preeclámpicas la presencia de una señal deficiente del HB-EGF durante el desarrollo placentario podría deteriorar la sobrevida, diferenciación y la invasión del trofoblasto, conduciendo a una pobre perfusión placentaria e hipertensión arterial, asimismo, determinaron que la expresión de ARNm del HB-EGF y su proteína están altamente alteradas en la preeclampsia y afirman que la deficiencia de este factor de crecimiento juega un papel importante en la génesis de la preeclampsia y en la restricción del crecimiento fetal (14).
- Gratacos y col. (15), evaluando los niveles séricos de interleukina-4, interleukina-10 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos comparativamente en mujeres con preeclampsia y grupo control, concluyen que las diferencias encontradas apoyan el concepto de la existencia de un desequilibrio inmunológico como parte del mecanismo etiológico que induce la preeclampsia (15).
- Es importante resaltar que existe un aspecto que permanece controversial y es el relacionado con el impacto de los niveles elevados de hCG y el riesgo de preeclampsia; en ese sentido, Gonen y col. (16), evaluando la relación entre sus niveles séricos en las semanas 16-20 y el riesgo de complicaciones del embarazo y pronóstico perinatal, encontraron que las pacientes con elevados niveles de hCG tenían un riesgo significativamente más alto para hipertensión y restricción del crecimiento fetal que aquellas con valores normales. Igualmente Onderoglu y Kabukcu (17), en un estudio de 610 mujeres en el segundo trimestre de embarazo, encontraron que aquellas con elevados niveles de hCG mostraron

un riesgo incrementado para preeclampsia, retardo del crecimiento intrauterino, parto prematuro y ruptura prematura de membranas (17). Por el contrario, Ashour y col. (18), encontraron que los niveles de subunidad beta de hCG en el segundo trimestre del embarazo, fueron más elevados en las mujeres que habían tenido hipertensión durante el embarazo, pero en su estudio, esta asociación fue estadísticamente significativa sólo entre mujeres multíparas, con lo cual concluye que la utilidad de la elevación de la subunidad beta de hCG en el segundo trimestre como test de detección de preeclampsia es limitada (18). Luckas y col. (19), afirma igualmente que la subunidad beta de hCG medida en el segundo trimestre no es clínicamente útil como test predictor para preeclampsia en mujeres primigrávidas (19).

- En este mismo orden de ideas, Brajenovic y col. (20), estudiaron 2 110 mujeres no fumadoras con fetos estructuralmente normales, con bajo riesgo para síndrome de Down y para defectos del tubo neural; observaron una incidencia incrementada de preeclampsia entre mujeres con niveles elevados de la unidad beta libre de hCG en relación al grupo control.

Gurbuz y col. (21) estudiaron 80 embarazadas hipertensas y 25 normotensas como grupo control, determinando que los valores más elevados de hCG se correspondieron con las gestantes que padecían PE, esto les permitió establecer que la hCG constituye un marcador adecuado en el manejo y diagnóstico de dicha patología. Barros, Baptista y Bairos (22), determinaron que en placentas preeclámpticas la expresión de hCG fue homogénea con inmunorreactividad moderada a intensa en el sincitiotrofoblasto. El análisis microdensitométrico indicó un incremento estadísticamente significativo, en la hipertensión inducida, de la intensidad de la reacción inmunohistoquímica para hCG.

- Por otro lado, varios estudios reportan igualmente un status controversial relacionado con los niveles de testosterona y su impacto en la probabilidad de aparición de preeclampsia, en este sentido Steier y col. (23), estudiando los niveles de testosterona (T) y hCG en embarazadas en el tercer trimestre de gestaciones normales y con preeclampsia, encontraron que dentro del grupo de las preeclámpticas las mujeres con fetos masculinos tuvieron niveles significativamente

mayores de testosterona que las de feto femenino. Asimismo, en las preeclámpticas con fetos masculinos los niveles de hCG y testosterona fueron significativamente más altos que en las gestantes normotensas y con idéntico sexo fetal. Concluye el autor que estos resultados podrían indicar cierta influencia androgénica en el mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia.

- Investigadores como Ficicioglu y Kutlu (24), estudiaron en 150 embarazadas el papel de los andrógenos séricos en la patogénesis de la preeclampsia y encontraron que las gestantes complicadas con hipertensión tenían niveles más elevados de proteínas transportadoras de hormona sexual (SHBG), no encontraron diferencias significativas en los niveles de testosterona total, mientras que la testosterona libre (Tl) fue significativamente más alta sólo en el grupo con preeclampsia leve, concluyendo que los andrógenos no juegan un papel clínico importante en la patogénesis de la preeclampsia.

Acromite y col. (25) igualmente encontraron niveles de testosterona total y de testosterona libre significativamente más elevados en un grupo de pacientes con PE durante el tercer trimestre de embarazo al compararlos con los de gestantes normotensas.

Serin y col. (26) estudiaron 22 pacientes preeclámpticas y 20 normotensas del grupo control. Los niveles de testosterona total y de testosterona libre fueron más altos en mujeres preeclámpticas en el tercer trimestre del embarazo al compararlas con el grupo control normotenso.

Jirecek y col. (27) en un estudio de 80 pacientes (normotensas y preeclámpticas), hallaron niveles más elevados de androstenediona y testosterona en mujeres con preeclampsia que en el grupo control, y los niveles elevados de androstenediona se correlacionaron positivamente con la severidad de la preeclampsia. Atamer y col. (28) en un estudio de 136 gestantes, demostraron que los niveles plasmáticos de testosterona sólo se elevan en gestantes con preeclampsia severa.

Adicionalmente otro aspecto importante de la relación PE/andrógenos y su impacto en la morbimortalidad materna; en este sentido, Laivuori y col. (29) al estudiar 22 mujeres con preeclampsia previa y su respectivo grupo control, por un período de 17 años después del parto, establecieron que las

mujeres con preeclampsia previa tenían posteriormente, a lo largo del tiempo, niveles elevados de testosterona libre, elevado índice de andrógeno libre y elevada relación testosterona libre/ estradiol, lo cual incrementaba su riesgo cardiovascular. Los niveles de testosterona libre mantuvieron una correlación positiva con la presión sanguínea sistólica y diastólica. A pesar de la controversia, existen crecientes evidencias que nos indican la probable influencia de la T y de la hCG en la etiopatogenia de la PE, de manera que desconocer el papel que juegan en esta patología podría incrementar la probabilidad de una mayor morbimortalidad materno-fetal por un lado y por el otro reducir la posibilidad de un diagnóstico precoz de dicha patología que permita tomar medidas preventivas eficaces.

- En relación con las implicaciones del sexo fetal como factor promotor de la PE, López-Llera (30) en un estudio de 777 embarazos con fetos únicos complicados con preeclampsia anteparto, encontró que no había diferencias significativas en los perfiles obstétricos, principales síntomas eclámpicos o mortalidad fetomaterna atribuible al sexo fetal. Naeye y col. (31), realizó un análisis de 52 198 embarazadas y encontró que la presión arterial y la ganancia de peso eran significativamente más altos en mujeres preeclámpicas con fetos masculinos que con fetos femeninos. Igualmente Soriano y col. (32), encontraron una probabilidad 1,6 veces mayor de presentar eclampsia si el feto era masculino. Sukerman y Guardia (33), en un estudio retrospectivo de 1 000 gestantes sobre la influencia del sexo fetal masculino en el riesgo de aparición de hipertensión arterial de la embarazada, encontraron que los fetos masculinos no tenían ningún impacto significativo en la aparición de dicha patología.
- En relación con otros factores interrelacionados con el origen de la PE, Bartha JL y col. (34) estudiaron 66 gestantes con el objeto de determinar la relación entre hCG y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) con la preeclampsia, determinaron que los niveles de hCG y VEGF fueron mayores en las mujeres con preeclampsia que en el grupo control. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es una proteína glicosilada de especial importancia en la vasculogénesis y el control de la permeabilidad microvascular con un carácter mitógeno potente y selectivo *in vitro* para las células endoteliales, es considerado un potente regulador de la función vascular placentaria y su ARNm se expresa en las glándulas del endometrio y en el estroma. El receptor 1 del factor soluble de crecimiento vascular endotelial (sVEGFR-1) es un antagonista del VEGF y ha sido implicado en la patogénesis de la preeclampsia; también conocido como sFlt1, es un elemento soluble semejante a la tirosinkinasa 1 placentaria, siendo una variante del VEGF (VEGFR-1: Flt-1) y un antagonista potente del VEGF y del factor de crecimiento placentario (PIGF), alcanzando niveles elevados en gestantes con preeclampsia y posteriormente descendiendo en las primeras 48 horas después del parto. En concordancia con esta afirmación, Chung y col. (35) atribuyen la alteración de la función mediada por VEGF sobre el trofoblasto y células endoteliales en preeclampsia, al incremento en la expresión del VEGFR-1. Se ha reportado que la administración de GnRH reduce la expresión de VEGF (36). En este mismo orden de ideas, Maynard y col. (37) hipotetizan que el exceso de sFlt1 secretado por la placenta en presencia de preeclampsia, conduce a disfunción endotelial, hipertensión y proteinuria. Adicionalmente, Hornig y col. (38), afirman que la hipoxia ha mostrado incrementar la producción de sFlt1 por el citotrofoblasto placentario.
- Otro factor asociado a la PE es el PIGF, el cual es un elemento angiogénico perteneciente a la familia de los factores de crecimiento endotelial considerado como una molécula liberada en forma compensatoria durante la patogénesis de ciertas enfermedades como la PE y el retardo del crecimiento intrauterino. En pacientes con preeclampsia se observa una correlación negativa entre los valores del VEGF y del PIGF (74). Wu y col. (39) observaron un incremento del PIGF después de la administración de hCG en mujeres que resultaron embarazadas producto de programas de fertilización *in vitro*. En los embarazos normales, los niveles séricos maternos de PIGF se incrementan exponencialmente con la gestación y mantienen una correlación positiva con la fracción beta libre de hCG (40).

Enfermedad de las teorías

En la etiopatogenia de la enfermedad se han implicado diversos aspectos de variada complejidad

que han conducido a definirla como “la enfermedad de las teorías”, reflejando así la confusión que rodea sus causas y patogénesis. Su etiología permanece desconocida y en el presente 4 teorías resaltan y son objeto de investigación exhaustiva (41):

1. Isquemia placentaria: en el desarrollo placentario normal ocurre la proliferación de las células trofoblásticas. El trofoblasto invade la pared de la porción decidual de las arterias espiraladas (primera oleada), con destrucción de su capa musculoesquelética y con ello la desaparición de receptores para estímulos vasopresores neurógenos y humorales; posteriormente dicha invasión se extiende a la porción miometrial de las arterias espiraladas (segunda oleada). La primera oleada de sustitución, ocurre entre las semanas 10 y 16, cuando se sustituye la capa endotelial y la segunda ocurre entre las semanas 16 y 22, cuando se extiende a las porciones de la capa miometrial (6). Las consecuencias de lo anteriormente expuesto se traduce en:
 - El feto obtiene un acceso directo a la sangre arterial materna, con lo cual, la madre no puede reducir los nutrientes de la sangre placentaria sin reducir los destinados a sus propios tejidos.
 - La vasculatura materna fetal no puede controlar el volumen de sangre que llega a la placenta.
 - La placenta puede secretar hormonas y otras sustancias directamente en la circulación materna.

En la preeclampsia está ausente la invasión trofoblástica de la porción miometrial de las arterias espiraladas (segunda oleada), conservando a ese nivel la capa músculo-esquelética y los receptores para estímulos vasopresores, por tanto, no se da el cambio necesario de vasos de resistencia a vasos de capacitancia. Brosens y col. (42) determinaron que el diámetro medio de las arteriolas miometriales espiraladas de 50 mujeres embarazadas normales era de 500 μm y en 36 mujeres con preeclampsia fue de 200 μm . Esta anomalía de las arteriales espiraladas conduce a un aporte sanguíneo restringido, insuficiente para un feto en crecimiento, lo que produce isquemia placentaria y restricción del crecimiento fetal intrauterino. De esta manera, la placenta isquémica produce y libera sustancias citotóxicas con desprendimiento de tejido placentario, particularmente micropartículas de

sincitio-trofoblasto, que provocan daño endotelial con la consecuente vasoconstricción y aumento de la presión arterial materna. Adicionalmente al evidenciarse la disfunción endotelial, se producen aterosclerosis aguda y trombosis que predisponen a los infartos placentarios. Se ha sugerido que la severidad de la preeclampsia está correlacionada positivamente con la magnitud de la invasión trofoblástica defectuosa (43).

2. Estrés oxidativo y metabolismo lipídico: esta hipótesis sostiene que elementos placentarios y maternos conducen a una pérdida del equilibrio entre factores oxidantes y antioxidantes a favor de los primeros, generándose estrés oxidativo sobre el endotelio comprometiéndose de esta manera su función. La producción de radicales libres es un hecho fisiológico en el organismo, pero este último dispone de elementos antioxidantes que minimizan el efecto nocivo del primero; cuando predomina el efecto prooxidante (estrés oxidativo) entonces tenemos la lesión endotelial. Los radicales libres reaccionan con los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares (peroxidación lipídica) lesionando a estas con posterior muerte celular. Esta peroxidación lipídica causaría lisis de células endoteliales, fragmentación del endotelio y aumento de la permeabilidad (44). Adicionalmente se ha observado que la oxidación de moléculas LDL produce lesión arterial inhibiendo la producción de óxido nítrico e hipoactividad de la enzima prostaciclina-sintetasa, con la consecuente disminución de la producción de prostaciclina. Las moléculas pequeñas y densas de LDL parecen tener más acceso al espacio subendotelial donde se unen a proteoglicanos y residen por más tiempo que las otras LDL. Estas partículas (más fácilmente oxidables) se oxidan en este espacio sin la protección de los antioxidantes circulantes. Las LDL oxidadas son bastante reactivas; alteran las proteínas y fosfolípidos de membrana y aumentan la expresión de moléculas que intervienen en el reclutamiento de monocitos. El daño de la membrana altera la función endotelial mientras que los monocitos incorporan más LDL oxidadas para formar células espumosas y eventualmente estrías grasas características iniciales de la aterosclerosis (45).

La actividad de la enzima tromboxano-sintetasa

no se modifica o puede aumentar, lo que incrementa el desbalance prostaciclina/tromboxano A₂ a favor de esta última con magnificación de sus efectos nocivos de vasoconstricción, incremento de la agregación plaquetaria, producción de endotelina y activación de la cascada de la coagulación (46). Las endotelinas son polipéptidos con la actividad vasoconstrictora más intensa; en el ser humano la única producida es la endotelina 1 (47).

Los factores placentarios liberados pueden también incrementar la liberación de endotelina, tromboxano y angiotensinógeno. Estos factores vasoactivos incrementan las concentraciones de calcio intracelular y así estimulan la contracción del músculo liso vascular; adicionalmente el incremento de actividad de la proteinkinasa C conduce a un incremento de sensibilidad de las miofibrillas al calcio e incremento del efecto vasoconstrictor.

3. Inaptabilidad inmunológica: sostiene que existiría una respuesta inmunológica anormal contra el trofoblasto con incremento en la producción de radicales libres de oxígeno, activación de neutrófilos y linfocitos T, y liberación de sustancias con capacidad de lesionar las células endoteliales, la matriz subendotelial y con ello, la consecuente activación de la cascada de la coagulación (48). Las mujeres que desarrollarán preeclampsia, tienen al inicio del segundo trimestre del embarazo una disminución del número de linfocitos T cooperadores en comparación con las que se mantendrán normotensas (49). De los antígenos de histocompatibilidad, sólo el HLA-G se expresa en la superficie del trofoblasto. Livingston y Maxwell (3) afirman que diferencias en la expresión de esta proteína pueden estar asociadas con eclampsia. Los cambios de paternidad elevan el riesgo para preeclampsia en embarazos subsecuentes, lo que sugiere que la existencia de inadaptabilidad inmunológica en la interface materno-fetal podría ser el mecanismo subyacente (50). Las mujeres y hombres que han sido producto de embarazos complicados por preeclampsia, tienen una mayor probabilidad que los grupos controles (embarazos no complicados), de tener un niño producto de embarazo complicado con preeclampsia (51).

4. Factores genéticos: la preeclampsia y la eclampsia tienen una tendencia familiar, la frecuencia

general en hijas de madres que han tenido preeclampsia severa es del 26 %, mientras que la frecuencia global es sólo del 6 % al 8 % (1). La hipótesis de un único gen cuya expresión es específica de la gestación y responsable de la progresión de la preeclampsia a eclampsia es controversial, puesto que de ser así, las pruebas genéticas permitirían la identificación de pacientes susceptibles (52). Actualmente se sostiene que la preeclampsia está bajo un control multifactorial y que son necesarias más investigaciones en genética para dilucidar el problema. Existe una fuerte correlación entre el ADN fetal y las concentraciones de hCG en sangre materna durante el segundo trimestre del embarazo. Ohashi y col. (53) afirman que estos hallazgos sugieren que el ADN fetal en suero materno está intensamente influenciado por el estatus biológico y patológico del trofoblasto placentario; el incremento del ADN fetal y de la hCG pueden estar asociados con ciertas complicaciones relacionadas al embarazo, como por ejemplo la preeclampsia.

La asociación de estos cuatro elementos conduce en su conjunto a la disfunción endotelial, la cual a su vez es la que causa las distintas alteraciones observada en la PE (1):

- Hipertensión arterial
- Edema
- Proteinuria
- Coagulopatía
- Convulsiones
- Anemia microangiopática

Debemos señalar que en la actualidad existen otros factores detectados en asociación con la etiopatogenia de la PE, entre ellos esta la leptina que es una proteína de 167 aminoácidos (16 KDa) transcrita desde el gen de la obesidad. Al principio esta proteína fue vista exclusivamente como una molécula de señales derivada del adipocito que limita la ingesta de alimentos e incrementa el consumo de energía. Aunque su principal sitio de síntesis es el tejido adiposo blanco, durante los últimos cinco años se han encontrado otros sitios de expresión como la placenta, el epitelio gástrico y el cerebro, entre otros. La hipoperfusión placentaria inductora de hipoxia local induce a su vez un aumento de la

expresión del gen de la leptina en el tejido placentario. Atamer y col. (28) consideran que elevados niveles de leptina contribuyen a la disfunción endotelial involucrada en la patogénesis de la preeclampsia. Cameo y col. (54) han planteado un rol de la leptina en la reproducción, particularmente en la fisiología feto-placentaria:

- Niveles circulantes de leptina están elevados durante el embarazo, alcanzando un pico durante el segundo trimestre.
- Al final del embarazo, en las 24 horas del posparto, los niveles plasmáticos maternos de leptina declinan hasta valores normales.
- La leptina es producida por la placenta humana.
- Los niveles maternos de leptina son significativamente elevados en mola hidatiforme, disminuyendo a valores normales después de cirugía.
- Las células citotrofoblásticas humanas del primer trimestre secretan leptina y, en estos cultivos, la leptina recombinante estimula en una dosis dependiente el modo de secreción de la hCG.
- Hay una alta expresión del receptor de leptina en la placenta humana durante el tercer trimestre de gestación.

Estos mismos autores determinaron que el efecto de la leptina en células trofoblásticas del último trimestre es la estimulación de la secreción de hCG e IL-6 e inhibición de la producción de progesterona. Adicionalmente, el trofoblasto humano durante el primer trimestre secreta leptina y estimula igualmente en forma dosis dependiente la secreción de hCG.

Como se evidencia, la preeclampsia es un desorden complejo que resulta de una serie de factores interrelacionados entre los que destacan los nutricionales, inmunológicos, hormonales, medio-ambientales y genéticos que en conjunción con factores derivados de la placenta conducen finalmente a una disfunción endotelial que desencadena los mecanismos de isquemia placentaria con sus consecuencias nocivas para la madre y el feto.

El bienestar materno fetal sigue siendo el motor principal de la investigación que debe seguir manteniéndose e incentivándose sobre esta patología tan compleja y misteriosa, a fin de reducir su morbimortalidad.

REFERENCIAS

1. Kuznicki S, Villamil A, Rodríguez P. Hipertensión y embarazo: diagnóstico, fisiopatología y tratamiento. RDHA.BSV-México (en línea). 1995. Fecha de acceso: 15 de julio de 2003. Disponible en: <http://www.chasque.apc.org/pfizer> (gratuito).
2. Meis PJ, Goldbenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm birth. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(3):562-567.
3. Livingston JC, Maxwell BD. "Preeclampsia: Theories and speculations." *Wiener Klinische Wochenschrift.* 2003;115(5-6):145-148.
4. Atrash HK, Alexander S, Berg CJ. Maternal mortality in developed countries: Not just a concern of the past. *Obstet Gynecol.* 1995;86(4Pt2):700-705.
5. Benagiano G, Fathalla MF, Lalonde A, Thomas B. "The FIGO save the mothers initiative." *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;86(2):283-293.
6. Guariglia D, Herrera JL. Hipertensión inducida por el embarazo. En: Zighelboim I, Guariglia D, editores. Caracas: Disinlimed, C.A, 2001.p.363-385.
7. Arcay A, Rodríguez A. Toxemia ecláptica durante el período 1958-1969 en el Hospital Central de Valencia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1970;30:473-495.
8. Agüero O, Aure M. Riesgo perinatal en la eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1974;34:359-364.
9. Gutiérrez O, González M, Valle M, Lugo LM, Lemus A. Mortalidad materna por eclampsia en un hospital de referencia: Maternidad Concepción Palacios (1975-1986). *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1988;48:84-89.
10. Uzcátegui O, Toro J. Morbimortalidad en la eclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1992;52:149-152.
11. García I, Molina-Vilchez J, Cepeda R, Cepeda M. Tasas de mortalidad materna en los hospitales de Maracaibo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62(2).
12. Reyna-Villasmil E, Prieto-Franchi M, Torres-Montilla M, Reyna-Villasmil N, Mejías-Montilla J. Alteración en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos en mujeres que han sufrido preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62:97-102.
13. Kliman HJ, Nestler JE, Sermasi E, Sanger JM, Strauss JF 3rd. Purification and in vitro differentiation cytotrophoblast from human term placenta. *Endocrinology.* 1986;118(4):1567-1582.
14. Leach RE, Romero R, Kim YM, Chaiworapongsa T, Kilburn B, Das SK, et al. Pre-eclampsia and expression

- of heparin-binding EGF-like growth factor. *Lancet*. 2002;360(9341):1215-1219.
15. Gratacos E, Filella X, Palacio M, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Interleukin-4, interleukin-10, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in second-trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1998;92(5):849-853.
 16. Gonen R, Pérez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*. 1992;80:83-86.
 17. Onderoglu LS, Kabukcu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Reproduction*. 1999;56(3):245-249.
 18. Ashour AM, Lieberman ES, Haug LE, Repke JT. The value of elevated second-trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(2):438-442.
 19. Luckas M, Hawe J, Meekins J, Neilson J, Walkinshaw S. Second trimester serum free beta human chorionic gonadotrophin levels as a predictor of pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77(4):381-384.
 20. Brajenovic-Milic B, Tislaric D, Zuvic-Butorac M, Bacic J, Petrovic O, Ristic S, et al. Elevated second-trimester free beta-hCG as an isolated finding and pregnancy outcomes. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2004;19(6):483-487.
 21. Gurbuz A, Karateke A, Mengulluoglu M, Gedikbasi A, Ozturkmen M, Kabaca C, et al. Can serum HCG values be used in the differential diagnosis of pregnancy complicated by hypertension? *Hypertens. Pregnancy*. 2004;23(1):1-12.
 22. Barros JS, Baptista MG, Bairos VA. Human chorionic gonadotropin in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266(2):67-71.
 23. Steier JA, Ulstein M, Myking OL. Human chorionic gonadotropin and testosterone in normal and preeclamptic pregnancies in relation to fetal sex. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):552-556.
 24. Ficicioglu C, Kutlu T. The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2003;23(2):134-137.
 25. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, Hurwitz J, Dorey LG. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(1 Pt 1):60-63.
 26. Serin IS, Kula M, Basbug M, Unluhizarci K, Glucer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(1):1009-1013.
 27. Jirecek S, Joura EA, Tempfer C, Knofler M, Husslein P, Zeisler H. Elevated serum concentrations of androgens in women with pregnancy-induced hypertension. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2003;115(5-6):162-166.
 28. Atamer Y, Erden AC, Demir B, Kocyigit Y, Atamer A. The relationship between plasma levels of leptin and androgen in healthy and preeclamptic pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(5):425-430.
 29. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen EM, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):344-347.
 30. Lopez-Llera, M. Eclampsia and fetal sex. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990;33(3):211-213.
 31. Naeye RL, Demers LM. Differing effects of fetal sex on pregnancy and its outcome. *Am J Med Genet*. 1987;(Suppl 3):67-74.
 32. Soriano AR, Valdés JE, Valdés H, Lara AL. ¿El sexo fetal determina la severidad de la preeclampsia-eclampsia?. *Ginecol Obstet Mex*. 1996;64(1):18-20.
 33. Sukerman E, Guardia MC. Sexo fetal masculino y riesgo de hipertensión arterial durante el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1996;56(1):13-15.
 34. Bartha JL, Romero-Carmona R, Escobar-Llompart M, Paloma-Castro O, Comino-Delgado R. Human chorionic gonadotropin and vascular endothelial growth factor in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2003;102(5 Pt 1):995-999.
 35. Chung JY, Song Y, Wang Y, Magness RR, Zheng J. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2484-2490.
 36. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee KY, Goncalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Young Investigator Award*. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1541-1547.
 37. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-658.
 38. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids.

- Lab Invest. 2000;80(4):443-454.
39. Wu MY, Chen HF, Chen SU, Chao KH, Yang YS, Ho HN. Increase in the production of interleukin-10 early after implantation is related to the success of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2001;46(6):386-392.
 40. Spencer K, Liao AW, Ong CY, Geerts L, Nicolaides KH. First trimester maternal serum placenta growth factor (PIGF) concentrations in pregnancies with fetal trisomy 21 or trisomy 18. *Prenatal Diagnosis.* 2001;21(9):718-722.
 41. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(5):1359-1375.
 42. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Ann.* 1972;1:177-191.
 43. Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG.* 2000;107(4):514-518.
 44. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: A hypothesis. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35(2):317-337.
 45. Roberts JM, Hubel CA. Oxidative stress in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1177-1178.
 46. Perry KG Jr, Martin JN Jr. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35(2):338-350.
 47. Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benoit R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6 Pt 1):1711-1716.
 48. Kraayenbrink AA, Dekker GA, Van Kamp GJ, Van Geijn HP. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(1):160-165.
 49. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science.* 1990;248(4952):220-223.
 50. Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlask ME, Van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol.* 1999;45(1):81-88.
 51. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344(12):867-872.
 52. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357(9249):53-56.
 53. Ohashi Y, Miharu N, Honda H, Samura O, Ohama K. Correlation of fetal DNA and human chorionic gonadotropin concentrations in second-trimester maternal serum. *Clinical Chemistry.* 2002;48(2):386-388.
 54. Cameo P, Bischof P, Calvo JC. Effect of leptin on progesterona, human chorionic gonadotropin and interleukina-6 secretion by human term trophoblasto cells in culture. *Biol Reprod.* 2003;68:472-477.

fyeguez@intercable.net.ve
 Teléfono-Fax: 0241 8263439
 Celular: 0414 4091847