

## **PATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA**

**Alejandro Teppa-Garrán, Néstor J. Oviedo, Teresa Proverbio, Fulgencio Proverbio,  
Reinaldo Marín**

**Laboratorio de Bioenergética Celular, Centro de Biofísica y Bioquímica,  
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC),  
A.P. 21827, Caracas 1020A, Venezuela**

Autor responsable:  
Dr. Reinaldo Marín  
CBB, IVIC, A.P. 21827,  
Caracas 1020A, Venezuela  
Email: rmarin@ivic.ve  
Tel.: (+58.2) 504.1395

---

---

## RESUMEN

La implantación placentaria anormal en la preeclampsia produce una inadecuada estructura vascular útero-placentaria y, con ello, una reducción del flujo placentario; consecuentemente, origina una producción de factores circulantes que alteran la función endotelial. Concomitantemente, se produce un aumento en las cantidades de radicales libres circulantes los cuales, al actuar, causan un aumento en productos de peroxidación lipídica. El incremento de estos productos, puede propagar distalmente el daño hacia las membranas plasmáticas, afectando el funcionamiento de proteínas integrales de membrana que dependen estrictamente de la interacción lípido-proteína, como la ATPasa de calcio. Una disminución en la actividad ATPásica de calcio, a nivel de membranas plasmáticas, puede traducirse en elevación de calcio intracelular y, con ello, influenciar aquellos procesos fisiológicos que dependen del gradiente de calcio a través de dicha membrana. Por otro lado, también se puede activar el proceso de coagulación sanguínea, perder la integridad vascular, producirse extravación de fluidos y un aumento de sustancias vasopresoras y agregantes plaquetarias, junto con disminución de sustancias dilatadoras y, antiagregantes plaquetarias.

---

---

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia afecta alrededor del 7 % de las gestantes que dan a luz y es la primera causa de morbilidad y mortalidad materno-fetal mundial (39). En la gestante, la enfermedad produce disfunción endotelial difusa y plaquetaria, manifestándose con hipertensión arterial (HTA), proteinuria y edema. En el feto, la condición se asocia a privación nutricional o respiratoria, caracterizándose por centralización del flujo sanguíneo, restricción del crecimiento intrauterino e incluso, la muerte (42).

### 1. LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO

La clasificación más difundida de los trastornos hipertensivos que se presentan en el embarazo fue realizada por el Comité de Terminología del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (1972), revisada por el grupo de trabajo sobre hipertensión en el embarazo, del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (1990), en la cual se consideran: 1.- Pacientes que cursan con HTA crónica; 2.- aquellas que presentan el síndrome preeclampsia-eclampsia; 3.- las que tienen la preeclampsia sobrepuesta con HTA crónica y, por último, 4.- las que sólo manifiestan HTA transitoria (38).

## **Hipertensión arterial crónica**

La HTA crónica, se define como aquella que presenta cifras tensionales mayores de 140/90 mm Hg, detectadas previo al embarazo o antes de las 20 semanas de edad gestacional, no asociadas a enfermedad trofoblástica. También incluye aquella HTA, que persiste más allá de los 42 días de puerperio (38).

## **Preeclampsia leve**

La preeclampsia leve, es un desorden hipertensivo de la gestación asociado a proteinuria, edema y, en algunas ocasiones, a anormalidades de las pruebas funcionales de la coagulación y/o hepáticas (ver Tabla 1). Se presenta después de las veinte semanas de gestación, pero con más frecuencia al final de la misma. De esta manera, la HTA en la segunda mitad del embarazo, está definida por un incremento en la presión sistólica de 30 mm Hg o más, y/o de la presión diastólica de 15 mm Hg o más, por encima del promedio de los valores medidos en la primera mitad del mismo. Si las cifras de presión arterial de la primera mitad del embarazo no se conocen, se acepta como criterio diagnóstico aquellas que superen 140/90 mm Hg; las cuales se caracterizan, además, por normalizarse aproximadamente 10 días después del parto (14). Esta elevación de la presión arterial se debe establecer en reposo, en al menos dos determinaciones separadas por 6 horas (48). La proteinuria es un signo importante que acompaña la enfermedad, siendo usualmente mayor de 300 mg, sin sobrepasar los 3 g, en orina de 24 horas. Otro criterio diagnóstico en este particular, consiste en la detección de una concentración de proteínas mayor de 30 mg/dl, al menos en dos muestras de orina tomadas al azar con 6 horas o más de intervalo entre las mismas (38). El edema gestacional, se refiere a la aparición de una acumulación general y excesiva de líquido en los tejidos, por encima de la que se produce, en forma característica, en cerca del 80% de los embarazos normales. En el caso de la preeclampsia leve, el edema sólo involucra los pies y áreas pretibiales, hasta marcarse en las extremidades inferiores (48).

## **Preeclampsia severa**

La preeclampsia severa, se caracteriza por la misma triada con la cual se caracteriza la preeclampsia leve (ver Tabla 1), pero en este caso, la HTA cursa con presión arterial media superior a 126 mm Hg (160/110 mm Hg), la proteinuria excede los 5 g en orina de 24 horas, y el edema es masivo, pudiendo involucrar la cara, las manos, la pared abdominal y sacra, e inclusive, generalizarse a ascitis o anasarca. Además puede cursar acompañada de la presencia de un volumen urinario menor de 400 ml en 24 h, un conteo plaquetario menor de 100 000/mm<sup>3</sup>, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar y/o manifestaciones por compromiso neurológico, como cefaleas, hiperreflexia y trastornos visuales y auditivos, todo ello, implicando un grave deterioro de la paciente (38). Más aún, si existe dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen o a nivel del epigastrio, el cuadro clínico pudiera involucrar un compromiso hepático (48).

**TABLA 1**  
**SEVERIDAD DE LA PREECLAMPSIA**

<b>Parámetro</b>	<b>Leve</b>	<b>Severa</b>
<b>Maternal:</b>		
Presión sanguínea sistólica	> 140 < 160 mm Hg	≥ 160 mm Hg
Presión sanguínea diastólica	> 90 < 110 mm Hg	≥ 110 mm Hg
Proteinuria/ 24h	≥ 300 mg ≤ 3 g	≥ 5 g
Oliguria (< 500 ml/24 h)	Ausente	Presente
<b>Otros síntomas que pueden cursar con la preeclampsia</b>		
Edema Pulmonar	Ausente	Presente
Trombocitopenia	Mínima	Marcada
Hiperreflexia	Ausente	Presente
Disturbios visuales y auditivos	Ausente	Presente
Elevación de enzimas hepáticas	Mínima	Marcada
Hemólisis	Ausente	Presente
<b>Fetal:</b>		
Diminución del crecimiento	Ausente	Presente

## **Eclampsia**

La preeclampsia puede progresar a una fase convulsiva denominada eclampsia. Esta condición, es usualmente precedida por varios síntomas y signos premonitorios, entre los cuales se incluyen: cefalea, epigastralgia, hiperreflexia y hemoconcentración, aunque las convulsiones se pueden presentar súbitamente en una paciente estable, con solamente una discreta elevación de la presión arterial (26). Para el diagnóstico preciso de la eclampsia, deben excluirse otras causas de convulsiones, no atribuibles a ninguna causa subyacente, tales como epilepsia, accidentes cerebrovasculares (embolias, trombosis, hemorragias), síndromes de abstinencia por drogas o por alcohol, enfermedades hipertensivas (encefalopatía hipertensiva, feocromocitoma), enfermedades infecciosas (meningitis, encefalitis), enfermedades metabólicas (hipocalcemia, hipoglicemia), neurosis y lesiones del sistema nervioso central ocupantes de espacio (tumores, abscesos) (52).

## **Preeclampsia sobrepuesta a hipertensión arterial crónica**

El diagnóstico de preeclampsia sobrepuesta a HTA crónica, se realiza sobre la base de un incremento de presión arterial media mayor de 20 mm Hg (30/15 mm Hg), con respecto a los valores de la primera mitad de la gestación en una paciente con HTA crónica, asociado a la aparición anormal de proteinuria y edema generalizado (38).

## **Hipertensión arterial transitoria**

La HTA transitoria se refiere a la sola elevación de la presión arterial al final del embarazo o hasta las primeras 24 horas de puerperio, sin otros signos de preeclampsia o de HTA preexistente (38).

## **2. PATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA**

### **Insuficiencia placentaria**

Como la preeclampsia sólo se presenta durante el embarazo y, aparentemente, requiere de la presencia de la placenta para iniciarse, la mayoría de las evidencias señalan como punto de partida de la enfermedad a una insuficiencia placentaria (35). Una pobre perfusión placentaria, puede presentarse por implantación anormal (mediada genética y/o inmunológicamente), enfermedad microvascular y/o aumento de tamaño placentario (44).

### **Implantación anormal**

Cuando ocurre el proceso de implantación embrionaria en el ser humano, las células trofoblásticas desplazan, disocian y sustituyen a las células epiteliales de la decidua materna, siguiendo con invasión de la membrana basal y del estroma subyacente, hasta finalizar en cambios en la estructura vascular uterina (47). Para ello, se producen una serie de cambios: durante los estadios tempranos del embarazo, se presentan cambios histológicos en las arterias terminales espirales, situadas en la decidua materna, que se caracterizan por desintegración de la lamina elástica interna, por lo que sólo permanece una delgada capa de membrana basal entre el endotelio y la capa muscular (16). El siguiente cambio, ocurre entre las semanas 6 y 12 de la gestación, período en el cual las arterias espirales son invadidas por tejido trofoblástico extraembrionario, que sustituye a las células endoteliales y permite su dilatación. Posteriormente, la invasión alcanza las arterias radiales del miometrio, durante las semanas 14 a 20 de la gestación (16). Los cambios descritos en la estructura vascular, permiten que se dilaten estas arterias, disminuyendo así la resistencia uteroplacentaria y, con ello, aumentando el flujo a través de las mismas. Sin embargo, en la preeclampsia la irrupción trofoblástica no alcanza a las arterias radiales, por lo que se produce un aumento en la resistencia vascular, lo cual se traduce en una disminución de la circulación uteroplacentaria (21,53).

### **Factores inmunológicos**

Diversos estudios han reportado que la preeclampsia aparece con más frecuencia durante el primer embarazo; es mayor su incidencia cuando ocurre cambio de paternidad y, disminuye su incidencia mientras mayor sea la actividad sexual que antecede a la concepción (45). Estos hechos se compaginan con la idea de la existencia de mecanismos inmunes involucrados en el proceso, por lo que algunos investigadores han propuesto que el reconocimiento inmunológico en el embarazo es esencial para el éxito del mismo, pues además de permitir prevenir el rechazo del hemialoinjerto (la mitad de la carga genética es paterna), faculta el estímulo para la descarga de citoquinas y factores de crecimiento, los cuales promueven la progresión y desarrollo del producto de la concepción (53).

En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas. Con relación al compromiso de la inmunidad humoral, se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y, de las fracciones del complemento C3 y C4 (41). En la preeclampsia existe, en contraste con embarazos normales, una respuesta inadecuada de anticuerpos maternos, donde el sistema retículo endotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a su circulación, con lo que se forman complejos

inmunes, que causan daño vascular y activación del sistema de la coagulación. En referencia a la inmunidad celular, se sabe que los antígenos fetales inducen reacciones de inmunidad mediada por células. Por otra parte, se sabe que la decidua media el reconocimiento inmunológico del trofoblasto. Además, se ha identificado un antígeno del sistema mayor de histocompatibilidad con escasa heterogeneidad (pocos epítopes) conocido como HLA-G, que se encuentra expresado casi exclusivamente a nivel del citotrofoblasto, y que se piensa está en relación con el reconocimiento y mantenimiento del embarazo (25,50). También, se ha hallado en la preeclampsia una mayor actividad de neutrófilos, lo que contribuye a la lesión vascular por liberación diferentes agentes (53).

### **Peroxidación lipídica**

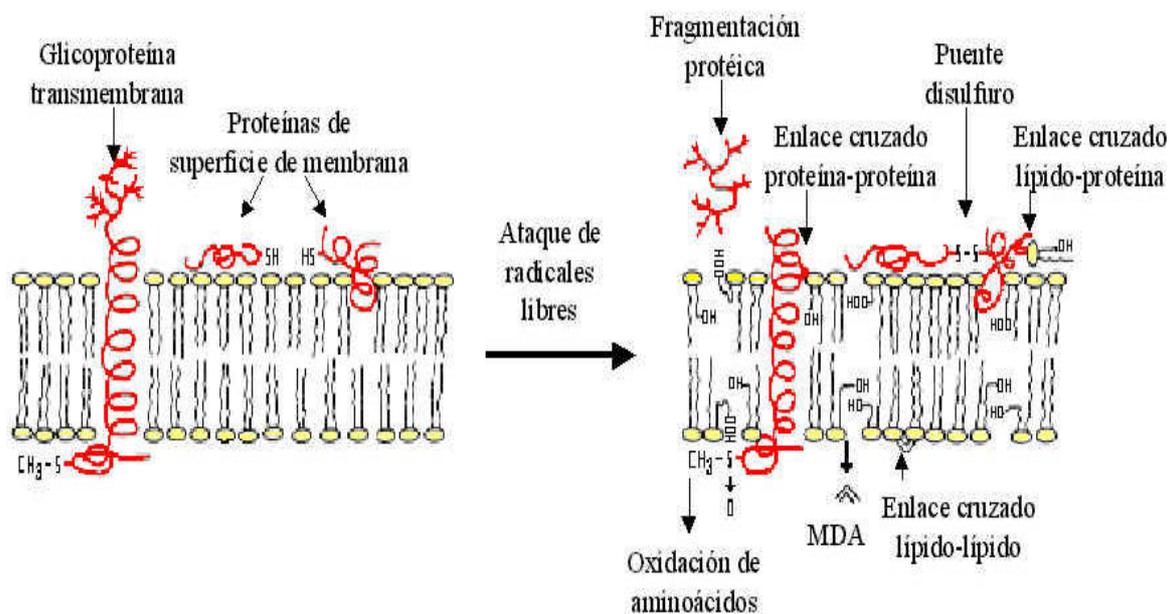
La peroxidación lipídica es un proceso que ocurre normalmente a bajos niveles en todas las células y tejidos. Involucra la conversión oxidativa de ácidos grasos insaturados a productos primarios conocidos como hidroperóxidos, lo cual surge de un proceso de ataque por radicales libres (20). En la Figura 1, se presenta un esquema del proceso de peroxidación lipídica de una membrana plasmática.

#### **Ver Figura 1**

La reacción se inicia, cuando el radical libre le quita un átomo de hidrógeno a una cadena lateral de un ácido graso poliinsaturado, lo cual deja un electrón desapareado sobre un átomo de carbono. A su vez, el radical carbono así formado reacciona con el oxígeno, con lo cual se crea el radical peróxilo, que es altamente reactivo y puede unirse a proteínas de membrana o a cadenas laterales de ácidos grasos adyacentes, originándose con todo ello una reacción en cadena. El proceso culmina cuando se agota el sustrato y se produce la liberación de cuantos de luz (29).

En nuestro organismo hay una gran variedad de sistemas antioxidativos para controlar, aunque no eliminar este proceso, entre los cuales están las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, así como otros sistemas no enzimáticos que incluyen a vitamina C, tocoferol y ceruloplasmina, entre otros (18).

Se produce un estrés oxidativo, cuando la acción de los mecanismos antioxidantes es sobrepasada por el proceso de oxidación, siendo la peroxidación lipídica una importante manifestación del mismo (20). Aunque el estrés oxidativo afecta muchos componentes celulares, involucra principalmente a los ácidos grasos poliinsaturados y a los grupos tioles de las proteínas (20). Un proceso descontrolado de peroxidación lipídica, es capaz de ocasionar cambios en la composición química y deterioro en la organización ultraestructural de las membranas celulares (ver Figura 2) (22), lo que se puede traducir en disminución de fluidez (43), cambios de permeabilidad e inactivación de receptores y enzimas unidas a las mismas (1,30). El estrés oxidativo también puede causar daños en la estructura de las enzimas, a través de la oxidación de grupos sulfidrilo (-SH) de los centros activos de las mismas, por modificación de la estructura de los aminoácidos o mediante la formación de bases de Schiff (23).



**Figura 2.** Representación esquemática de daños causados por radicales libres a diferentes estructuras de la membrana plasmática.

En los embarazos normales, se producen incrementos en el grado de peroxidación lipídica y en el total de lípidos circulantes en sangre, aunque también aumenta la actividad de los sistemas antioxidantes (20). Sin embargo, el proceso de isquemia placentaria que se produce en la preeclampsia, se traduce en mayores niveles de radicales libres e hidroperóxidos que los encontrados en embarazos normales, haciendo insuficiente la acción de los mecanismos antioxidativos (3,20).

Otro mecanismo que contribuye al incremento de la peroxidación lipídica en la preeclampsia, es el de la activación de neutrófilos, con lo que se aumenta la secreción de sustancias como elastasas, proteasas y radicales libres, las cuales pueden causar daño tisular, al promover peroxidación lipídica, lisis de células endoteliales, disrupción del endotelio e incremento de la permeabilidad vascular (53).

### Disfunción endotelial

El endotelio vascular es una barrera física y metabólica que regula el transporte capilar, controla el contenido de lípidos del plasma, participa en procesos de hemostasis y, modula la reactividad del músculo liso vascular en respuesta a distintos estímulos vasoactivos (53). Las funciones relacionadas con la prevención de la coagulación y la modulación del tono vascular, tienen especial relevancia en el caso de la preeclampsia.

Cuando se daña al endotelio, éste pierde su resistencia natural a la formación de trombos, iniciándose el proceso de coagulación sanguínea a través de las vías intrínseca (se activa por contacto) y extrínseca (por factores tisulares). Por otro lado, las plaquetas activas se adhieren a la

monocapa de células endoteliales cuando existe daño en estas últimas, lo cual permite la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (53). Por consiguiente, al establecerse la disfunción del endotelio, no sorprende que en la preeclampsia se observe una mayor sensibilidad vascular a las sustancias vasoactivas (15). En este particular, existen muchos trabajos que evidencian el desbalance entre las sustancias vasodilatadoras (prostaciclina, prostaglandina E<sub>2</sub> y óxido nítrico) y las vasoconstrictoras (angiotensina II, TXA<sub>2</sub>, endotelina y serotonina) (13). La misma placenta produce factores que alteran al endotelio, ya sea en forma directa o indirecta, a través de la liberación de citocinas, fragmentos de trofoblastos circulantes y radicales libres, entre otros factores (20).

### **Cambios en el sistema de la coagulación**

Diferentes estudios han demostrado que en la preeclampsia ocurre una activación de la coagulación. Por ejemplo, el principal anticoagulante fisiológico, la antitrombina III, está disminuida en este proceso, lo cual está relacionado con su consumo y la severidad de la enfermedad (53). Más aún, hay menor actividad fibrinolítica, probablemente como consecuencia del aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (53). El PAI-2, de origen placentario, está disminuido y el activador tisular del plasminógeno endotelial (t-PA) se halla elevado (53). Inclusive, en la preeclampsia se ha demostrado la aparición de trombocitopenia e incremento de la activación plaquetaria (2).

### **Desbalance en la relación prostaciclina/tromboxano**

Las células endoteliales se encuentran en íntima relación con la sangre, lo cual las expone a una elevada presión parcial de oxígeno, creándose así un ambiente muy vulnerable y susceptible para que se establezca un proceso de peroxidación lipídica (20). Elevados niveles de peroxidación lipídica, conducirían a disfunción endotelial, por inducción de constricción del músculo liso vascular; incremento a las respuestas presoras de la angiotensina II y, alteración en la actividad de enzimas responsables de importantes reacciones bioquímicas (9). Entre éstas últimas tenemos: la prostaglandina endoperóxido sintetasa, la cual cataliza la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>); la prostaciclina sintetasa, que cataliza la conversión de PGH<sub>2</sub> a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>); y la TXA<sub>2</sub> sintetasa, que cataliza la conversión de PGH<sub>2</sub> a TXA<sub>2</sub> (12). Numerosos estudios, muestran que la ciclooxigenasa funciona adecuadamente a bajos niveles de peroxidación lipídica, siendo niveles elevados de peróxidos lipídicos inhibitorios para la enzima. Por otro lado, altos niveles de peróxidos lipídicos no inhiben la actividad de la TXA<sub>2</sub> sintetasa (20). Estos hallazgos explican el desbalance de la relación PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> a favor de éste último que se produce durante la preeclampsia, y explican los eventos de vasoconstricción general y aumento de la agregación plaquetaria característicos del síndrome.

### **Elevación del calcio intracelular**

En la preeclampsia se presentan alteraciones en el metabolismo del ion calcio. Varios estudios han reportado un aumento del contenido de calcio iónico intracelular en eritrocitos, linfocitos, plaquetas y tejido placentario (37,49) y, además, las concentraciones de calcio en las células endoteliales del cordón umbilical, presentan notables oscilaciones con la enfermedad (31). A diferencia de los embarazos normales, en la preeclampsia los niveles de la hormona

paratiroidea se encuentran significativamente elevados, y los de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> bajos. Estas circunstancias pudieran explicar la menor excreción de calcio urinario y la reducción en la absorción intestinal de Ca<sup>2+</sup> que se presentan en la preeclampsia, todo ello traducido en un menor contenido de Ca<sup>2+</sup> libre en el suero (24).

Un incremento en los niveles intracelulares de calcio, bien pudiera explicar algunos eventos fisiopatológicos de la preeclampsia. Por ejemplo, el aumento de calcio intracelular en la musculatura lisa de las arteriolas podría aumentar el tono vascular y la resistencia vascular periférica, con la consiguiente aparición de hipertensión arterial diastólica, casi siempre presente en la enfermedad. También, un incremento en el contenido de calcio plaquetario podría favorecer su activación, agregación y formación de microtrombos, consumo de fibrinógeno y, el estado de coagulación intravascular diseminada, presente en la forma severa de la preeclampsia (53).

### **Disminución de la actividad de la ATPasa de calcio de membrana plasmática**

El mantenimiento del gradiente de calcio a través de la membrana plasmática, se logra, tanto por mecanismos de entrada a la célula: canales de calcio, así como por mecanismos de extracción de calcio: el intercambiador Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> y la bomba de calcio (ATPasa de Ca<sup>2+</sup>) (5). El intercambiador Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> es un sistema de gran capacidad pero de baja afinidad, y está presente en las células excitables. La ATPasa de Ca<sup>2+</sup> de la membrana plasmática es un sistema de menor capacidad pero de gran afinidad, está presente en todas las células eucariotas, está en constante funcionamiento, y es responsable, a largo plazo, de la regulación de los niveles de calcio iónico intracelular (5).

Estudios realizados en nuestro laboratorio, han encontrado que se produce una disminución de alrededor de un 50%, en la actividad de la ATPasa de Ca<sup>2+</sup> de membrana plasmática de diversas células de gestantes preeclámpticas (Tabla 2). Los primeros hallazgos se realizaron en fantasmas o membranas celulares de glóbulos rojos de sangre de pacientes preeclámpticas (34), aunque también se ha encontrado una disminución parecida en la actividad de la enzima en membranas plasmáticas de músculo uterino y de sincitiotrofoblasto de pacientes preeclámpticas, así como de glóbulos rojos provenientes de neonatos de las mismas (6-8). En el mismo orden, se ha evidenciado una disminución del transporte activo de calcio dependiente de ATP, en vesículas invertidas de glóbulos rojos de gestantes preeclámpticas, con respecto a pacientes normotensas (51).

**TABLA 2**  
**CÉLULAS DE GESTANTES PREECLÁMPTICAS EN LAS CUALES SE HA DEMOSTRADO DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD ATPÁSICA DE CALCIO**

<b>Células</b>	<b>Referencias</b>
Glóbulos rojos	(6,11,27,32,34,36,40,46,51)
Glóbulos rojos neonatos de pacientes preeclámpticas	(6)
Músculo liso uterino	(7)
Sincitiotrofoblasto	(4,8)

Estudios de niveles de peroxidación lipídica de membranas celulares y actividad de la ATPasa de calcio, nos han llevado a encontrar una muy buena correlación (ver Figura 3) entre la disminución en la actividad de la enzima, y la elevación en los niveles de peroxidación lipídica de la membrana celular (6-8,27,32,51). Esta conclusión, es reforzada por el hecho de que los productos de peroxidación lipídica y, la actividad de la ATPasa de  $\text{Ca}^{2+}$ , vuelven a la normalidad en el puerperio (27).

### Ver **Figura 3**

En experimentos realizados *in vitro*, donde se estudiaba el efecto de la hipoxia sobre el tejido placentario, se encontró un aumento en el nivel de peroxidación lipídica de las membranas celulares, con una concomitante inhibición de la actividad de la ATPasa de  $\text{Ca}^{2+}$  de las mismas (4,46).

Recientemente, hemos podido aislar una fracción de plasma de pacientes preeclámpticas, que no se encuentra en plasma de gestantes normotensas, la cual es capaz de producir una pérdida en la actividad de la ATPasa de  $\text{Ca}^{2+}$  de fantasmas de gestantes normotensas de alrededor de un 50% al ser incubados con esta fracción (46).

Si bien es cierto que la preeclampsia ha sido relacionada con un incremento en productos de peroxidación lipídica, no se sabía con precisión a qué nivel celular estarían éstos ejerciendo su efecto dañino ya que, como mencionado anteriormente, los efectos pueden ser ejercidos sobre lípidos, sobre proteínas o sobre ambos. Por ello, recientemente purificamos y aislamos ATPasa de  $\text{Ca}^{2+}$  de glóbulos rojos de gestantes normotensas y preeclámpticas, logrando demostrar que en el caso de la ATPasa de calcio de las pacientes preeclámpticas, no existe modificación alguna en cuanto a estructura y funcionalidad de la proteína. Esta conclusión se fundamentó en el hecho de que las proteínas purificadas de ambos grupos, al ser resuspendidas en un entorno lipídico semejante, mostraron igual actividad específica y estimulación similar, tanto por la presencia de calmodulina, como de etanol. El peso molecular de las proteínas purificadas (140 kDa), se corresponde con el reportado para la ATPasa de calcio de eritrocitos humanos. Más aún, las proteínas purificadas, en ambos casos, fueron reconocidas tanto por anticuerpos policlonales como monoclonales, demostrando así su integridad estructural. En otra serie de experimentos, por técnicas de fosforilado intermediario, se pudo evidenciar además, que el número de bombas de calcio presentes en la membrana celular, no se altera con la preeclampsia (36).

El hecho de que la calidad y cantidad de proteína purificada sean iguales y, de que la actividad de la ATPasa de  $\text{Ca}^{2+}$  de las fracciones purificadas sean la misma para las gestantes normotensas y preeclámpticas, son un claro índice de que no es la proteína la que se modifica en la preeclampsia sino la interacción lípido-proteína, lo cual puede ser perfectamente una de las consecuencias del entorno lipídico afectado por el proceso de peroxidación lipídica que se incrementa durante la enfermedad (36). Estos hallazgos, llevan necesariamente a enfocar el estudio de la enfermedad hacia los lípidos de membrana, hacia como hacia los daños que se producen en los mismos, durante el curso de la preeclampsia.

## **Factores genéticos**

La etiología genética de la enfermedad se ha ido reportando desde hace varios años. De estos estudios, la mayoría de los autores han establecido una herencia de tipo autosómica recesiva; no obstante, no han podido excluir la herencia dominante o multifactorial (10). En la práctica, algunos autores han encontrado que la incidencia de preeclampsia es de 37% en hermanas, 26% en hijas y, 16% en nietas; en contraste con un 6% en nueras (10). Por otra parte, como se comentó previamente, estudios de biología molecular muestran asociación entre genes del sistema del antígeno leucocitario humano y la preeclampsia.

Variantes moleculares del gen del angiotensinógeno, han sido relacionados con la HTA esencial y, por consiguiente, se ha postulado una implicación parecida para las pacientes preeclámpicas. En este sentido, se ha certificado una asociación de la variedad M235T del gen angiotensinógeno y la preeclampsia (33).

Se ha reportado una correlación muy alta entre una historia previa de preeclampsia y la presencia de la mutación conocida como factor V de Leiden. Esta correlación es sumamente importante, ya que el factor V de Leiden está asociado con resistencia a la proteína C activada y, consecuentemente, con la aparición de trombosis venosas (17).

## **Enfermedades maternas predisponentes**

Existen ciertas enfermedades que predisponen a la aparición de la preeclampsia, como son la HTA crónica, las enfermedades vasculares del colágeno y, la diabetes, entre otras. Así por ejemplo, el incremento en los niveles de lípidos y de radicales libres en el suero, medidos en la diabetes y en la obesidad, podrían incrementar la peroxidación lipídica a nivel de membrana celular y predisponer a daño endotelial (20). Por su parte, la HTA crónica puede causar daño a los capilares glomerulares, lo cual produce proteinuria e insuficiencia renal progresiva y ejerce, al menos en parte, efectos sistémicos por daño endotelial (35).

## **3. RECUPERACIÓN EN EL PERÍODO PUERPERAL**

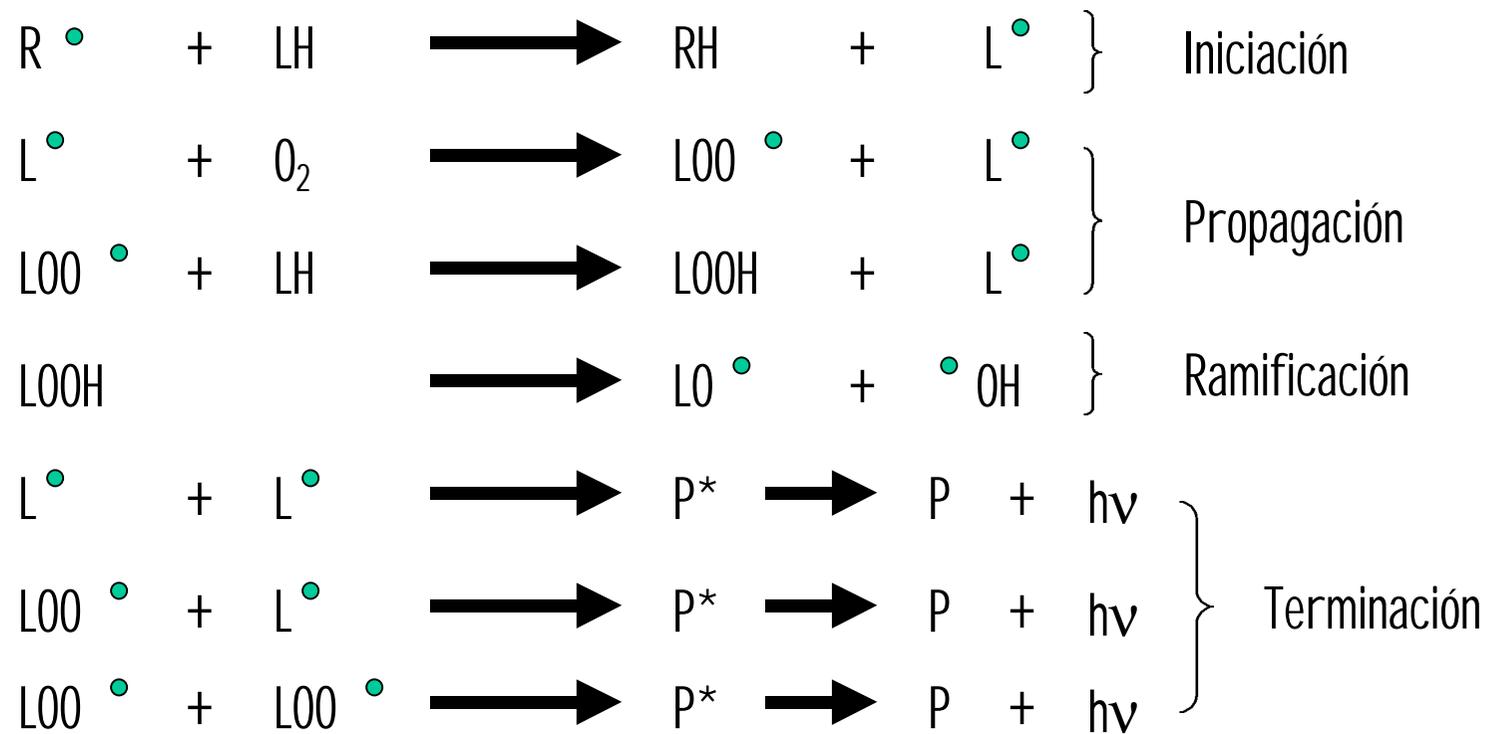
El único tratamiento conocido que corrige definitivamente las manifestaciones clínicas del síndrome preeclampsia-eclampsia, es la evacuación del útero. De hecho, después del parto las cifras de presión arterial se recuperan progresivamente, alcanzando valores previos a la gestación, aproximadamente hacia las dos semanas de puerperio (27). Por otro lado, el número de plaquetas ya muestra recuperación a los tres días después de la evacuación del útero (28); la albuminuria retorna a la normalidad hacia la primera semana del puerperio, y los radicales libres circulantes, disminuyen su concentración sérica en las primeras 72 horas posteriores a la interrupción del embarazo (19). Sobre este particular, en nuestro laboratorio se ha demostrado un incremento en la actividad de la ATPasa de calcio, asociado a una disminución en los niveles de SRAT de las membranas de fantasmas de glóbulos rojos de gestantes preeclámpicas, llegando estos parámetros a valores de gestantes normotensas y mujeres no embarazadas, hacia las seis semanas de puerperio (27).

#### 4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baba, A., Lee, E., Ohta, A., Tatsuno, T., Iwata, H. (1981). *Activation of adenylate cyclase of rat brain by lipid peroxidation*. J. Biol. Chem. **256**: 3679-3684.
2. Ballegeer, V.C., Spitz, B., De Baene, L.A. (1992). *Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension*. Am. J. Obstet. Gynecol. **166**: 629-634.
3. Bhaskar, L., Mathan, M.M., Balasubramanian, K.A. (1995). *Oxygen free radical-induced damage during colonic ischemia/reperfusion in rats*. Mol. Cell. Biochem. **151**: 151-9-14.
4. Borrego, E. (1997). *Efecto de la hipoxia placentaria sobre la actividad ATPásica de  $Ca^{2+}$  de membrana plasmática de células de sincitiotrofoblasto de placentas humanas a término*. Trabajo de Grado, M.Sc. Centro de Estudios Avanzados, IVIC, Caracas.
5. Carafoli, E. (1987). *Intracellular calcium homeostasis*. Ann. Rev. Biochem. **56**: 395-433.
6. Carreiras, M.M. (1997). *Efecto de la Preeclampsia materna sobre la actividad ATPásica de calcio en fantasmas de glóbulos rojos de neonatos a término*. Trabajo de Grado, M.Sc. Centro de Estudios Avanzados, IVIC, Caracas.
7. Carrera, F. (1994). *Actividad ATPásica estimulada por calcio en membranas plasmáticas de músculo liso uterino humano*. Trabajo de Grado, M.Sc. Centro de Estudios Avanzados, IVIC, Caracas.
8. Casart, Y.C. (1995). *Caracterización de la ATPasa de calcio de membranas plasmáticas de células de sincitiotrofoblasto de placenta humana a término de pacientes control y preeclámicas*. Trabajo de Grado, M.Sc. Centro de Estudios Avanzados, IVIC, Caracas.
9. Cester, N., Staffolani, R., Rabini, R.A., Magnanelli, R., Salvolini, E., Galassi, R., Mazzanti, L., Romanini, C. (1994). *Pregnancy induced hypertension: a role for peroxidation in microvillus plasma membranes*. Moll. Cell. Biochem. **131**: 151-155.
10. Chesley, L.C., Cooper, D.W. (1986). *Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single-gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women*. Br. J. Obstet. Gynaecol. **93**: 898-908.
11. Dai, L.T., Chou, S.H. (1994). *Variations in ATPase activities of erythrocytic membrane and endocytic ionic levels in cases with pregnancy induced hypertension*. Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih **29**: 411-413.
12. Davidge, S.T., Hubel, C.A., McLaughlin, M.K. (1994). *Lipid peroxidation increases arterial cyclooxygenase activity during pregnancy*. Am. J. Obstet. Gynecol. **170**: 215-222.
13. Doering, T., Haller, N.A., Montgomery, M.A., Freeman, E.J., Hopkins, M.P. (1998). *The role of AT1 angiotensin receptor activation in the pathogenesis of preeclampsia*. Am. J. Obstet. Gynecol. **178**: 1307-1312.
14. Ferrazzani, S., De Carolis, S., Pomini, F., Testa, A.C., Mastromarino, C., Caruso, A. (1994). *The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: Relationship with renal impairment and week of delivery*. Am. J. Obstet. Gynecol. **171**: 506-512.
15. Gant, N.F., Chand, S., Walley, P.J., MacDonald, P.C. (1973). *A study of angiotensin II presor response throughout primigravid pregnancy*. J. Clin. Invest. **52**: 2682-2688.
16. Gerretson, G., Huisjes, H.J., Elema, J.D. (1981). *Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation*. Br. J. Obstet. Gynaecol. **88**: 876-894.
17. Grandone, E., Margaglione, M., Colaizzo, D., Cappucci, G., Paladini, D., Martinelli, P., Montanaro, S., Pavone, G., Di Minno, G. (1997). *Factor V Leiden, C >TMTHFR*

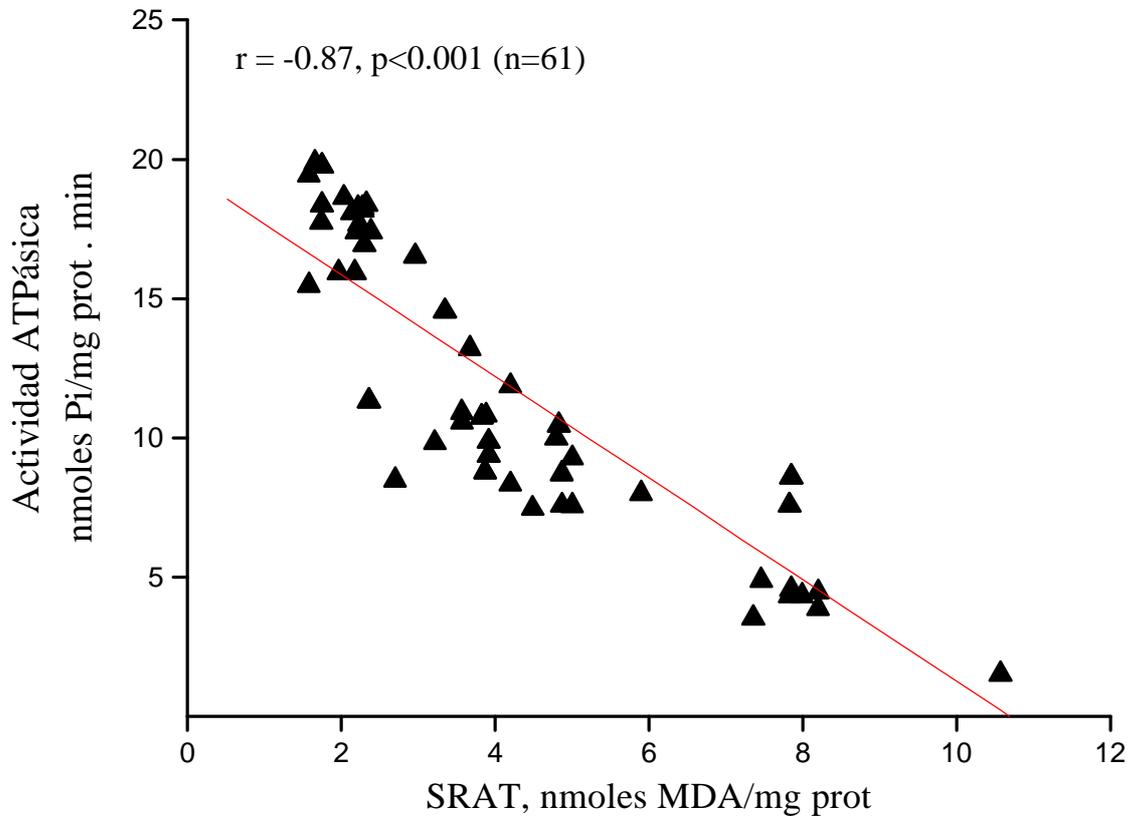
- polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia*. *Thromb. Haemost.* **77**: 1052-1054.
18. Gutteridge, J.M.C. (1975). *The use of standards for malondialdehyde*. *Anal. Biochem.* **69**: 518-526.
  19. Hubel, C.A., McLaughlin, M.K., Evans, R.W., Hauth, B.A., Sims, C.J., Roberts, J.M. (1996). *Fasting serum tryglicerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decreased within 48 hours postpartum*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **174**: 975-982.
  20. Hubel, C.A., Roberts, J.M., Taylor, R.N., Musci, T.J., Rogers, G.M., Mc Laughlin, M.K. (1989). *Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives in preeclampsia*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **161**: 1025-1034.
  21. Hustin, J., Foidart, J.M., Lambotte, R. (1983). *Maternal vascular lesions in preeclampsia and intrauterine growth retardation: light microscopy and immunofluorescence*. *Placenta* **4**: 489-496.
  22. Kagan, V.E., Arkhipenko, Y.V., Kozlov, Y.P. (1983). *Modification of the enzyme system of Ca<sup>2+</sup> transport in the sarcoplasmic reticulum in peroxide oxidation of lipids. Change in the chemical composition and ultrastructural organization of the membranes*. *Biokhimiya* **48**: 142-150.
  23. Kako, K., Kato, M., Matsouka, T., Mustapha, A. (1988). *Depression of membrane-bound Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATPase activity induced by free radicals and by ischemia of kidney*. *Am. J. Physiol.* **254**: C330-C337.
  24. Kovacs, C.S., Kronenberg, H.M. (1997). *Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation*. *Endocrine Rev.* **18**: 832-872.
  25. Kovatz, S., Main, E.K., Librach, C., Stubblebine, M., Fisher, S.J., De Mars, R. (1990). *A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblast*. *Science* **248**: 220-225.
  26. Lindheimer, M.D., Katz, A.I. (1985). *Hypertension in pregnancy*. *N. Eng. J. Med.* **313**: 675-680.
  27. López, T.T. (1998). *Actividad ATPásica de calcio y peroxidación lipídica en fantasmas de glóbulos rojos de pacientes preeclámpticas, antes y después del parto*. Trabajo de Grado, M.Sc. Centro de Estudios Avanzados, IVIC, Caracas.
  28. Makkonen, N., Harju, M., Kirkinen, P. (1996). *Postpartum recovery after severe preeclampsia-eclampsia and HELLP syndrome*. *J. Perinat. Med.* **24**: 641-649.
  29. Marín, R., Proverbio, T., Rodríguez, A.J., Tiskow, G. (1993). *Peroxidación lipídica y actividades ATPásicas*. *Acta Cient. Venez.* **44**: 125-130.
  30. Marshansky, V.N., Novgorodov, S.A., Yaguzhinsky, Y. (1983). *The role of lipid peroxidation in the indución of cation transport in rat liver mitochondria. The antioxidant effect of oligomycin and dicydohexylcarbodiimide*. *FEBS Lett.* **158**: 27-30.
  31. Matsubara, K., Ochi, H., Kitagawa, H., Ito, M., Oka, K. (1998). *Ca<sup>++</sup> oscillation in endothelial cells and pre-eclampsia*. *Lancet* **351**: 1490-1491.
  32. Matteo, R., Proverbio, T., Córdova, K., Proverbio, F., Marín, R. (1998). *Preeclampsia, lipid peroxidation, and calcium adenosine triphosphatase activity of red blood cell ghost*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **178**: 402-408.
  33. Morgan, T., Ward, K. (1999). *New insights into the genetics of preeclampsia*. *Semin. Perinatol.* **23**: 14-23.

34. Nardulli, G., Proverbio, F., Limongi, F.G., Marín, R., Proverbio, T. (1994). *Preeclampsia and calcium adenosine triphosphatase activity of red blood cell ghosts*. Am. J. Obstet. Gynecol. **171**: 1361-1365.
35. Ness, R.B., Roberts, J.M. (1996). *Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications*. Am. J. Obstet. Gynecol. **175**: 1365-1370.
36. Oviedo, N.J. (2000). *Estudio de la ATPasa de  $Ca^{2+}$  purificada de eritrocitos de gestantes normotensas y preeclámpticas*. Trabajo de Grado, M.Sc. Centro de Estudios Avanzados, IVIC, Caracas.
37. Pitkin, R. (1985). *Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review*. Obstet. Gynecol. **151**: 99-109.
38. Pregnancy, W.G.O.H.B.P.I. (1990). *National High Blood Pressure Educations Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy*. Am. J. Obstet. Gynecol. **163**: 1689-1712.
39. Ramin, K.D. (1999). *The prevention and management of eclampsia*. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. **26**: 489-503.
40. Ray, J., Vasishta, K., Kaur, S., Majumdar, S., Sawhney, H. (1999). *Calcium metabolism in pre-eclampsia*. Int. J. Gynaecol. Obstet. **66**: 245-250.
41. Redman, C.W.G. (1990). *The fetal allograft*. Fetal Med. Rev. **2**: 21-27.
42. Redman, C.W.G., Roberts, J.M. (1993). *Management of preeclampsia*. Lancet **341**: 1451-1454.
43. Rice-Evans, C., Baysal, E., Pashby, D.P., Hochstein, P. (1985). *t-Butil hydroperoxide-induced perturbations of human erythrocytes as a model for oxidant stress*. Biochim. Biophys. Acta **815**: 426-432.
44. Roberts, J.M., Redman, C.W.G. (1993). *Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension*. Lancet **341**: 1447-1451.
45. Robillard, P.Y., Hulsey, T.C., Perianin, J., Janky, E., Miri, E.H., Papiernik, E. (1994). *Association of pregnancy induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception*. Lancet **344**: 973-975.
46. Rosales, J.C. (2000). *Efecto del plasma sanguíneo de gestantes preeclámpticas sobre la actividad ATPásica de  $Ca^{2+}$  de fantasmas de glóbulos rojos de gestantes normotensas*. Trabajo de Grado, M.Sc. Centro de Estudios Avanzados, IVIC, Caracas.
47. Schlafke, S., Enders, A.C. (1975). *Cellular basis of interaction between trophoblast and uterus at implantation*. Biol. Reprod. **12**: 41-65.
48. Sibai, B.M., Usta, I.M. (1997). *Preeclampsia*. Contemp. Obstet. Gynecol. **7**: 15-26.
49. Sowers, J., Zemel, M., Bronsteen, R.A., Zemel, P.C., Walsh, M.F., Standley, P.R., Sokol, R.J. (1989). *Erythrocyte cation metabolism in preeclampsia*. Am. J. Obstet. Gynecol. **161**: 441-445.
50. Taylor, R.N. (1997). *Immunobiology of preeclampsia*. Am. J. Reprod. Immunol. **37**: 79-88.
51. Teppa-Garrán, A.D. (1999). *Actividad ATPásica y transporte activo de calcio en fantasmas y vesículas invertidas de glóbulos rojos de pacientes embarazadas normales y preeclámpticas*. Trabajo de Grado, MSc. Centro de Estudios Avanzados, IVIC, Caracas.
52. Witlin, A.G., Friedman, S.A., Egerman, R.S., Frangieh, A.Y., Sibai, B.M. (1997). *Cerebrovascular disorders complicating pregnancy beyond eclampsia*. Am. J. Obstet. Gynecol. **176**: 1139-1148.
53. Zeeman, G.G., Dekker, G.A. (1992). *Pathogenesis of preeclampsia: A hypothesis*. Clin. Obstet. Gynecol. **35**: 1317-1337.



$LOO^\bullet$  : Radical lipídico peróxido  
 $LOOH^\bullet$  : Hidroperóxido  
 $h\nu$  : Cuantos de luz emitidos

**Figura 1:** Representación esquemática del proceso de peroxidación lipídica



**Figura 3.** Estudio de correlación entre actividad ATPásica de  $Ca^{2+}$  (en nmoles de Pi liberado/mg prot . min) y niveles de peroxidación lipídica (SRAT: nmoles de MDA/mg prot) de fantasmas de glóbulos rojos de pacientes normotensas y de pacientes preeclámpticas, pre y postparto. Los valores representan la media  $\pm$  el error estándar, para  $n=61$ .