

Preeclampsia: Una nueva teoría para un viejo problema

Dr. Carlos Gabriel Briones Vega,* Dr. José Meneses Calderón,*

Dr. Armando Alberto Moreno Santillán,* Dr. Jorge Iván González Díaz,*

Dr. Manuel Antonio Díaz de León Ponce,* Dr. Jesús Carlos Briones Garduño*

RESUMEN

La preeclampsia es la causa más frecuente de mortalidad materno-fetal en México. Dentro de su fisiopatología se ha propuesto como característica pivote la disfunción endotelial. Recientemente se ha reportado que las proteínas antiangiogénicas sFlt-1, (siglas en inglés de soluble fms-like tyrosine kinase 1) y endoglina, se encuentran elevadas en el suero de mujeres con preeclampsia. El sFlt-1 actúa mediante su adhesión a las proteínas angiogénicas PIGF (factor de crecimiento placentario) y VEGF (factor de crecimiento vascular), al unirse a los dominios de estas proteínas inhibe su acción, pues impide su interacción con los receptores de las células endoteliales, causando su disfunción, que a su vez está involucrada en el desarrollo de hipertensión, glomeruloendoteliosis y proteinuria. Se cree que el exceso de sFlt-1 y endoglina (proteínas antiangiogénicas), así como la disminución en los niveles de PIGF y VEGF (proteínas angiogénicas) tienen un papel fundamental en el desarrollo de la preeclampsia.

Palabras clave: Preeclampsia, proteínas angiogénicas y antiangiogénicas.

SUMMARY

Preeclampsia is the first cause of maternal death in Mexico. The pathogenic key factor in this disease is the endothelial dysfunction. Recently, several studies have reported that endogline and soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), both antiangiogenic proteins, are increased in the placenta and serum of women with preeclampsia. The sFlt-1 (antiangiogenic protein) acts by adhering to the receptor-binding domains of placental growth factor (PIGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF), preventing their interaction with endothelial receptors on the cell surface and thereby inducing endothelial dysfunction. Decreased concentrations of circulating free PIGF and free VEGF have been noted during clinical preeclampsia. Excess of sFlt-1 and endogline (antiangiogenic proteins) and the decrease of PIGF and VEGF (angiogenic proteins) may have an important pathogenic role in preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, angiogenic, antiangiogenic proteins.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es la causa más frecuente de mortalidad materno-fetal en México, también es causa frecuente de crecimiento intrauterino retardado y prematuridad de los productos. Se define como un síndrome que se presenta por lo general después de la semana 20 de gestación (o antes en caso de enfermedad trofoblástica, mola o embarazo gemelar), se caracteriza por aumento de la presión sanguínea acompañada de proteinuria. La elevación de la pre-

sión arterial durante la gestación se define como la presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg y la diastólica a 90 mmHg en mujeres previamente normotensas. La proteinuria se define como la excreción urinaria de 300 mg de proteínas o más, en una colección de orina de 24 horas. Esta cifra generalmente se correlaciona con 30 mg/dL (una cruz en el dipstick) en una determinación en un examen general de orina. Sin embargo, se recomienda que el diagnóstico de proteinuria se realice mediante la medición de proteínas en orina de 24 horas. Además de la hipertensión y la proteinuria puede haber manifestaciones clínicas como cefalea, visión borrosa y dolor abdominal, así como alteraciones en exámenes de laboratorio como baja cuenta de plaquetas y enzimas hepáticas alteradas.¹⁻³

* Unidad de Investigación en Medicina Crítica, Hospital de Perinatología del Estado de México «Josefa Ortiz de Domínguez» ISEM.

La incidencia de preeclampsia es aproximadamente del cinco al diez por ciento de todos los embarazos, y dentro de su patología se ha propuesto como característica general y pivote la disfunción endotelial, con el consiguiente aumento de la reactividad vascular y la activación de la cascada de la coagulación, moléculas de adhesión, migración leucocitaria, aumento de moléculas inflamatorias y los componentes de la respuesta inmune. Mención aparte merece el papel que juega la activación plaquetaria que junto con la aterosclerosis aguda en las arterias espirales, niveles elevados de Factor de Von Willebrand, p-selectina y tromboxano A₂, así como la disminución en la síntesis de prostaciclina, incrementan la agregabilidad y probablemente contribuyan al desarrollo de microangiopatía, con incremento de la permeabilidad y ocupación del espacio subendotelial.^{1,4,5}

EL DESARROLLO VASCULAR PLACENTARIO

El embarazo exitoso requiere del desarrollo de una compleja red vascular materna y fetal que permita abastecer la creciente demanda de oxígeno y nutrientes al feto. Existen tres estadios en el desarrollo vascular placentario, una inicial de vasculogénesis, posteriormente el de la angiogénesis no ramificada y finalmente el de la angiogénesis ramificada.⁶ La vasculogénesis se define como la formación *de novo* de nuevos vasos, mientras que la angiogénesis es la formación de nuevos lechos vasculares a partir de otros preexistentes.⁷

FACTORES ANGIOGÉNICOS

Aunque se han descrito una gran cantidad de factores angiogénicos (*cuadro I*), se cree que los principales factores involucrados en este proceso son el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y las proteínas de la familia de la angiopoyetina (ANG). Estudios recientes sugieren que el VEGF, el PIGF y el FGF son los principales factores de crecimiento angiogénico en la placenta.^{7,8}

El VEGF es una proteína homodimérica de 46kDa que actúa fundamentalmente a nivel de las células endoteliales induciendo cambios en la expresión genética de la célula, en su forma, estimulando su división y migración, y aumentando los niveles de calcio intracelulares. Es un potente agente mitógeno en las células endoteliales de la micro y macrovasculatura de arterias, venas y vasos linfáti-

Cuadro I. Principales factores angiogénicos.

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)
 Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)
 Factor de crecimiento placentario (PIGF)
 Angiopoyetinas
 Factor de crecimiento hepatocitario (HGF)
 Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)
 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)
 Interleucina-8
 Angiogenina
 Efrinas

cos. Es considerado como un mitógeno específico para las células endoteliales pues carece de actividad en cualquier otro tipo celular. Además de la acción a nivel de las células endoteliales, incrementa la permeabilidad vascular, promueve la vasculogénesis, la angiogénesis e induce la expresión de activadores del plasminógeno como la uroquinasa y el factor tisular.⁶⁻⁸

El PIGF fue el primer factor de la familia del VEGF en ser identificado, esta proteína se expresa sólo en el trofoblasto veloso y en la túnica media de algunos vasos de mediano calibre, sus efectos son dependientes de su unión al receptor VEGFR-1 (Flt-1).^{8,16} El FGF estimula la proliferación de las arterias espirales uterinas y de las arterias fetales placentarias.⁷ Las angiopoyetinas (ANG-1 y ANG-2) actúan durante los estados finales de la angiogénesis. ANG-1 tiene una actividad mitógena débil, causa la maduración de células endoteliales y estabilización tisular. ANG-2 es el antagonista natural del ANG-1 en las células endoteliales, inhibe la estabilización y la maduración vascular, lo que permite mayor plasticidad endotelial y mejor respuesta ante el estímulo del VEGF.^{6,9}

RECEPTORES MEMBRANALES

Los principales receptores celulares involucrados en el inicio de la traducción de señales en respuesta al estímulo del VEGF, son receptores de la familia tirosin quinasa, éstos son VEGFR-1 ó Flt-1 (por las siglas en inglés de *fms-like tyrosine kinase*), VEGFR-2 ó KDR (de *Kinase Domain Receptor*) y VEGFR-3 ó Flt-3.⁹ El receptor VEGFR-2 (KDR) aparentemente es el que tiene mayor participación en los efectos de crecimiento y permeabilidad mediados por VEGF, mientras que VEGFR-1 (Flt-1) tiene el papel de regulador negativo. Se cree que el VEGFR-3 puede ser importante durante el desarrollo vascular,

pero se encuentra principalmente expresado en los vasos linfáticos, donde tiene un papel crítico. Además, es importante mencionar que en el suero de la mujer gestante y en los vasos umbilicales se ha identificado una forma soluble del Flt-1 (sFlt-1) cuya acción, según se ha demostrado, es la de inhibir los efectos del VEGF, por lo que es considerada una proteína antiangiogénica.¹⁰

EL PAPEL ANTIANGIOGÉNICO DE LA ENDOGLINA

La endoglina (CD105) es un co-receptor celular para el factor de crecimiento tumoral – beta (TGF- β) que se encuentra en el trofoblasto y en células endoteliales. Su acción principal es la de promover la angiogénesis, diferenciación endotelial y regulación de la óxido nítrico sintetasa. La forma soluble de la endoglina (sEng) tiene propiedades antiangiogénicas potentes, pues aparentemente inhibe la unión de la endoglina al TGF- β en las células endoteliales.^{11,19,20}

VASCULOGÉNESIS Y ANGIOGÉNESIS

El desarrollo de la red vascular placentaria normal requiere de un importante grado de coordinación entre los diferentes factores de crecimiento vascular endotelial, sus señales reguladoras y las células efectoras (*figura 2*). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el factor crítico y decisivo que rige el proceso de formación y maduración vascular (vasculogénesis y angiogénesis), estos vasos posteriormente serán estabilizados por la acción de otros factores angiogénicos como

la angiopoyetina 1 (ANG-1) y la efrina B2, ambas necesarias para la remodelación y maduración de los vasos neoformados.¹²⁻¹⁵

La vasculogénesis inicia a partir del desarrollo de las vellosidades primarias durante los primeros 15 días postconcepción, durante este periodo se desarrollan las células del trofoblasto. Después del día 22 postconcepción las vellosidades primarias son invadidas por células mesodérmicas embrionarias, lo que da paso a la formación de las vellosidades secundarias. Durante los siguientes siete días las células mesenquimatosas derivadas del mesodermo extraembrionario se diferencian en hemangioblastos, que posteriormente se diferenciarán en células angioblásticas, endoteliales y hematopoyéticas. Estas células sufren un proceso de proliferación y diferenciación *in situ* en un tejido previamente avascular. Posteriormente, por coalescencia, se produce la formación del vaso primitivo y la creación de su lumen, lo que crea una red capilar primitiva (*figura 1*).¹⁵⁻¹⁷

Las primeras señales inductoras de la vasculogénesis aparecen en las vellosidades secundarias, donde el VEGF y sus receptores son los principales factores desencadenantes, posteriormente son reclutados macrófagos derivados del mesénquima (células de Hofbauer) que expresan mayor cantidad de factores angiogénicos en la medida que las células trofoblásticas las disminuyen. Los presentes conceptos sugieren que el inicio de la vasculogénesis proviene de un estímulo paracrino.¹⁶⁻¹⁸

A partir de la formación de la red capilar primitiva y hasta el final del primer trimestre del embarazo,

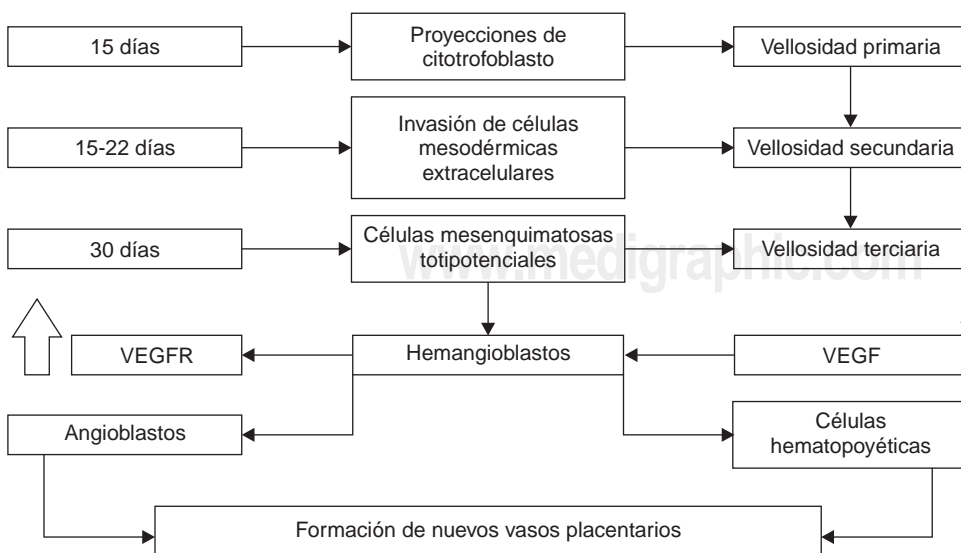


Figura 1. Proceso de la vasculogénesis placentaria.

los nuevos vasos fetales se generarán mediante la angiogénesis ramificada, que consiste en la gemación y agrandamiento de los vasos ya existentes para formar una red de vasos interconectados característicos de la vasculatura madura. El proceso de maduración vascular incluye la integración de las células endoteliales en una matriz de soporte extracelular, y que los vasos neoformados se rodeen de células de músculo liso y pericitos para conseguir su estabilización.^{18,19}

La gemación angiogénica consiste en la formación de nuevos vasos a partir de una vasculatura pre-existente. Este proceso requiere de una previa desestabilización (por acción de ANG-2) de los vasos maduros que permite la gemación de estructuras vasculares mediante la degradación de la membrana basal y la posterior migración, proliferación y ensamblado de las células endoteliales.¹²⁻¹⁸

Los vasos generados mediante este mecanismo también requerirán de una posterior maduración y estabilización vascular. A partir de este punto y dependiendo de la ausencia o presencia de VEGF en el medio, los vasos pueden sufrir una regresión, o bien se puede reiniciar el proceso de angiogénesis.^{13,15}

Desde el inicio hasta el fin del tercer trimestre la arquitectura vasculatura vellosa presenta el cambio de angiogénesis ramificada a no ramificada, en la cual los vasos existentes aumentan en tamaño. En la medida que el embarazo progresa los capilares terminales se dilatan para formar sinusoides,

que son vasos de baja resistencia y alta capacidad.^{12,13,16}

FACTORES ANGIOGÉNICOS Y ANTIANGIOGÉNICOS EN LA PREECLAMPSIA

Diversos estudios desde 1995 a la fecha han demostrado que el sFlt-1 se encuentra elevado en la placenta y suero de mujeres con preeclampsia. Esta proteína se adhiere al dominio del receptor del VEGF y del PlGF, lo que impide su interacción con los receptores de membrana de las células endoteliales, que eventualmente conduce a disfunción endotelial. Se han asociado niveles elevados de sFlt-1 con disminución de las concentraciones sanguíneas de VEGF y PlGF durante la preeclampsia clínica e inclusive antes de su presentación. Además se ha demostrado que la administración exógena de sFlt-1 a ratas embarazadas induce hipertensión, proteinuria y glomeruloendoteliosis, fenómenos también reportados en pacientes con cáncer que han sido tratados con inhibidores del VEGF. Todas estas observaciones sugieren que el exceso de sFlt-1 puede tener un papel fundamental en la fisiopatología de la preeclampsia (*figura 3*). La concentración de sFlt-1 disminuye rápidamente después del parto, lo que apoya el concepto del origen placentario de la preeclampsia.¹⁹ En la *figura 4* se presenta una propuesta fisiopatológica de la influencia de los factores angiogénicos y antiangiogénicos en la presentación de la preeclampsia.¹⁹

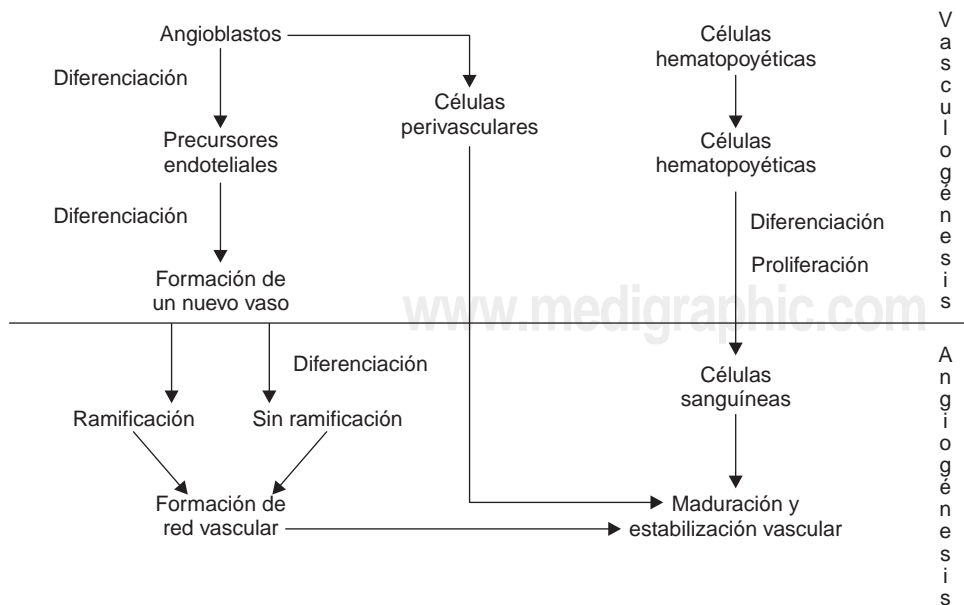


Figura 2. Principales pasos en la vasculogénesis y angiogénesis.

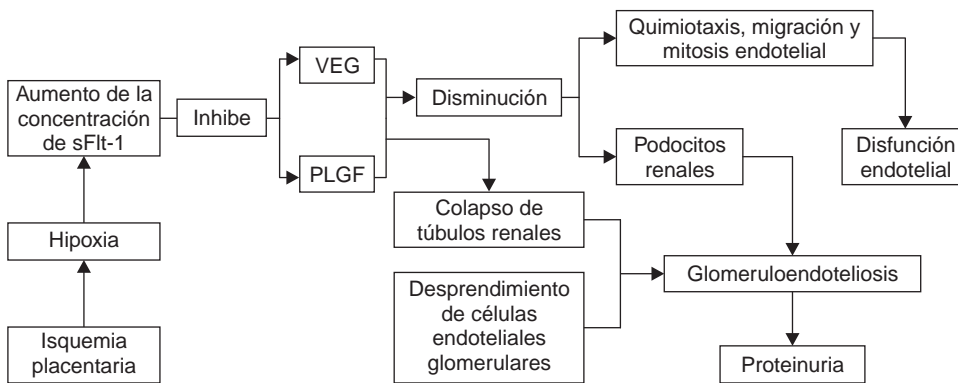


Figura 3. Relación del sFlt-1 en la fisiopatología de la preeclampsia.

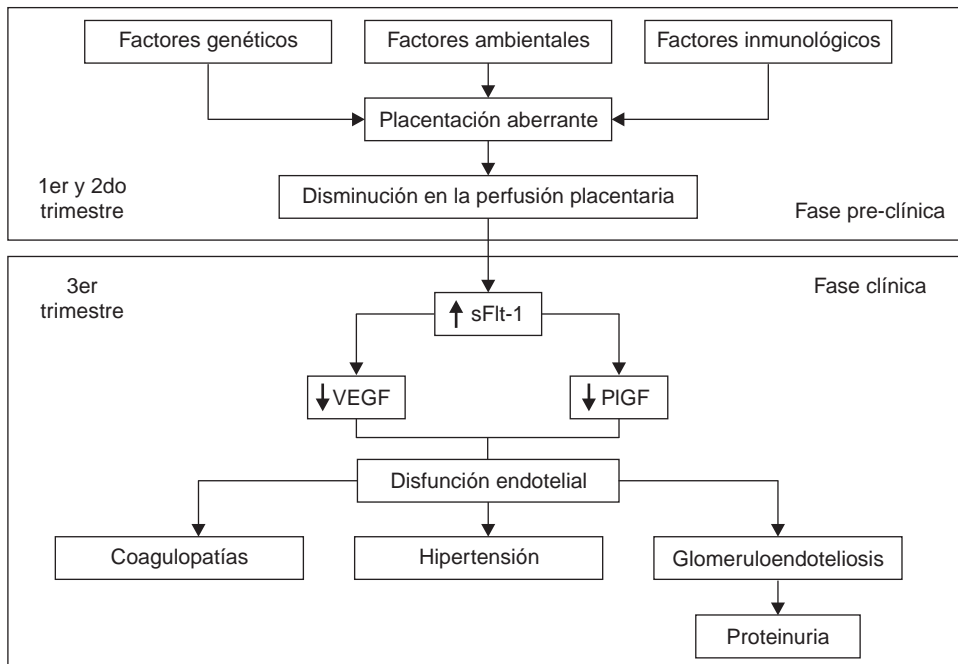


Figura 4. Propuesta fisiopatológica de la preeclampsia.

En los últimos años se ha demostrado que la forma soluble de la endoglina (sEng), que es una forma de la endoglina placentaria, como causa del aumento de la permeabilidad vascular e hipertensión arterial en el embarazo. Además se ha relacionado la endoglina soluble con el sFlt-1 como dos proteínas antiangiogénicas, que a través de mecanismos diferentes, se combinan para producir disfunción endotelial y preeclampsia severa.¹⁹⁻²¹

La evidencia actual sugiere que la fisiopatología de la preeclampsia está íntimamente relacionada con el desequilibrio entre las proteínas angiogénicas y antiangiogénicas que se presenta desde el inicio del embarazo y que es medible, con fines de tamizaje, por métodos de inmunoensayo a partir de la semana 15 de gestación. Es indudable que hacen

falta más estudios que nos permitan dilucidar el intrincado camino que conduce a la mujer gestante a la preeclampsia, pues en la medida que conozcamos su fisiopatología podremos emprender acciones específicas para su tamizaje, prevención y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz de León PMA, Briones GJC, Moreno SAA, Briones VCG. La importancia de la medicina crítica en obstetricia. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2006;20(3):142-146.
2. Villar J, Say L, Gu´ Imezoglu M, Merialdi M, Lindheimer M, Betran A, Piaggio G. Eclampsia and pre-eclampsia: a world health problem for 2000 years. In: Critchley H, Maclean A, Poston L, Walker J, editors. *Pre-eclampsia*. London (UK): RCOG Bookshop; 2003.p. 210-25.

3. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001;322:1089-93.
4. McMaster MT, Zhou Y, Fisher SJ. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;24:540-7.
5. Lindheimer M. Unravelling the mysteries of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:3-4.
6. Geva E, Ginzinger D, Zaloudek C et al. Human placental vascular development: Vasculogenic and Angiogenic (Branching and Nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial growth Factor-A, Angiopoietin-1, and Angiopoietin-2. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4213-4224.
7. Reynolds L, Redmer A. Angiogenesis in the placenta. *Biology of Reproduction* 2001;64:1033-1040.
8. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-257.
9. Clark DE, Smith SK, He Y et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biology of Reproduction* 1998;59:1540-1548.
10. Banks RE, Forbes MA, Searles J et al. Evidence for the existence of a novel pregnancy-associated soluble variant of the vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1. *Molecular Human Reproduction* 1998;4(4):377-386.
11. Levine RJ, Maynard SE, Ojan C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
12. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005;48(2):372-386.
13. Masayama H, Suwaki N, Nakatsukasa H et al. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194: 551-556.
14. Staff AC, Braekke K, Kittelsen HN et al. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005;122:33-39.
15. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407(14):242-24.
16. Demir R, Kayisli UA, Cayli S et al. Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta. *Placenta* 2006;27:535-539.
17. Briones VCG, Meneses CJ, Moreno SAA, Torres PJ, Mújica HM, Díaz de León PM, Briones GJC. Factor de Von Willebrand (FVW) y agregación plaquetaria en preeclampsia severa. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2006;20(4):164-167.
18. Briones GJC, Castillo HC, López CJS, Díaz de León PM. Efectos contráctiles dependientes del calcio intracelular inducidos por la serotonina en la arteria umbilical humana. *Gac Méd Méx* 2005;141(6):489-494.
19. Widmer M, Villar J, Benigni A et al. Mapping the theories of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:168-80.
20. Levine RJ, Lam CQ, Yu KF et al. Soluble endoglin and other circulating angiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
21. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of pre-eclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-9.

Correspondencia:

Dr. Carlos Gabriel Briones Vega
 Unidad de Investigación en Medicina Crítica
 en Obstetricia, Hospital de Perinatología del
 Estado de México, «Josefa Ortiz de Domínguez»,
 Paseo Tollocan s/n, esquina Mariano Matamoros.
 Colonia Moderna de la Cruz,
 Toluca Estado de México. 50130.