

Proteinuria y Preeclampsia

Proteinuria and Preeclampsia

Eduardo Herrera R.¹, Macarena Gompertz G.¹, Rodrigo Herrera R.², Hernán Herrera R.², Eduardo Herrera Astorga^{3,4}.

¹Estudiantes de Medicina séptimo año, ²Estudiantes de Medicina segundo año Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile, Alameda 3363, Santiago, Chile. ³Servicio De Medicina Hospital Félix Bulnes Cerda. Leoncio Fernández 2655, Quinta Normal, Santiago, Chile. ⁴Servicio De Urgencias, Hospital de Urgencias Asistencia Pública (Posta central), Portugal 125, Santiago Chile.

Resumen

La preeclampsia es un trastorno multisistémico caracterizado por hipertensión inducida por el embarazo, asociada a proteinuria, edema e incremento de la permeabilidad vascular. Aparece en la segunda mitad de la gestación y es característicamente reversible en el post parto. Además puede presentar múltiples complicaciones llegando incluso a la muerte del feto o de su progenitora.

De su fisiopatología aún en estudio, se ha podido concluir que es una sucesión multifactorial de eventos que se centran principalmente en dos etapas: la primera es una invasión placentaria pobre que conlleva una isquemia secundaria y una segunda etapa caracterizada por una activación endotelial y una respuesta autoinmune exagerada. Para cada una de estas etapas se han descrito múltiples alteraciones moleculares, las que se ven influidas tanto por la carga genética, factores maternos, paternos, del feto y también del ambiente.

Palabras Clave: Preeclampsia, proteinuria, activación endotelial, autoanticuerpos.

Abstract

Preeclampsia is a multisystemic disorder characterized by hypertension induced by the pregnancy, associated to proteinuria, edema and increase of the vascular permeability. It appears during the second half of gestation and is characteristically reversible during postpartum. In addition, it can elicit many complications including the death of the fetus or the mother.

Of its physiopathology still in study, it has been possible to conclude that it is a multifactorial succession of events divided mainly in two stages: first there is a poor placental invasion that leads to secondary ischemia and the second stage is characterized by an endothelial activation and an exaggerated auto-immune response. For each one of these stages, multiple molecular alterations have been described, which are influenced by genetic load, maternal and father factors, fetal factors and also by environmental factors.

Keywords: Preeclampsia, proteinuria, endothelial activation, autoantibodies.

Introducción

A pesar de la gran cantidad de estudios para identificar los factores que permiten el desarrollo de la preeclampsia, no se ha logrado establecer aún en forma precisa su etiología ni su fisiopatología. Debido a ello, hemos realizado esta revisión bibliográfica, con el fin de resumir algunos de los avances logrados en esta patología tan relevante en la población obstétrica y de tan difícil comprensión.

La preeclampsia es una causa importante de morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal, afectando entre 5-10% e los embarazos (1). Es considerado un desorden multisistémico caracterizado por hipertensión inducida

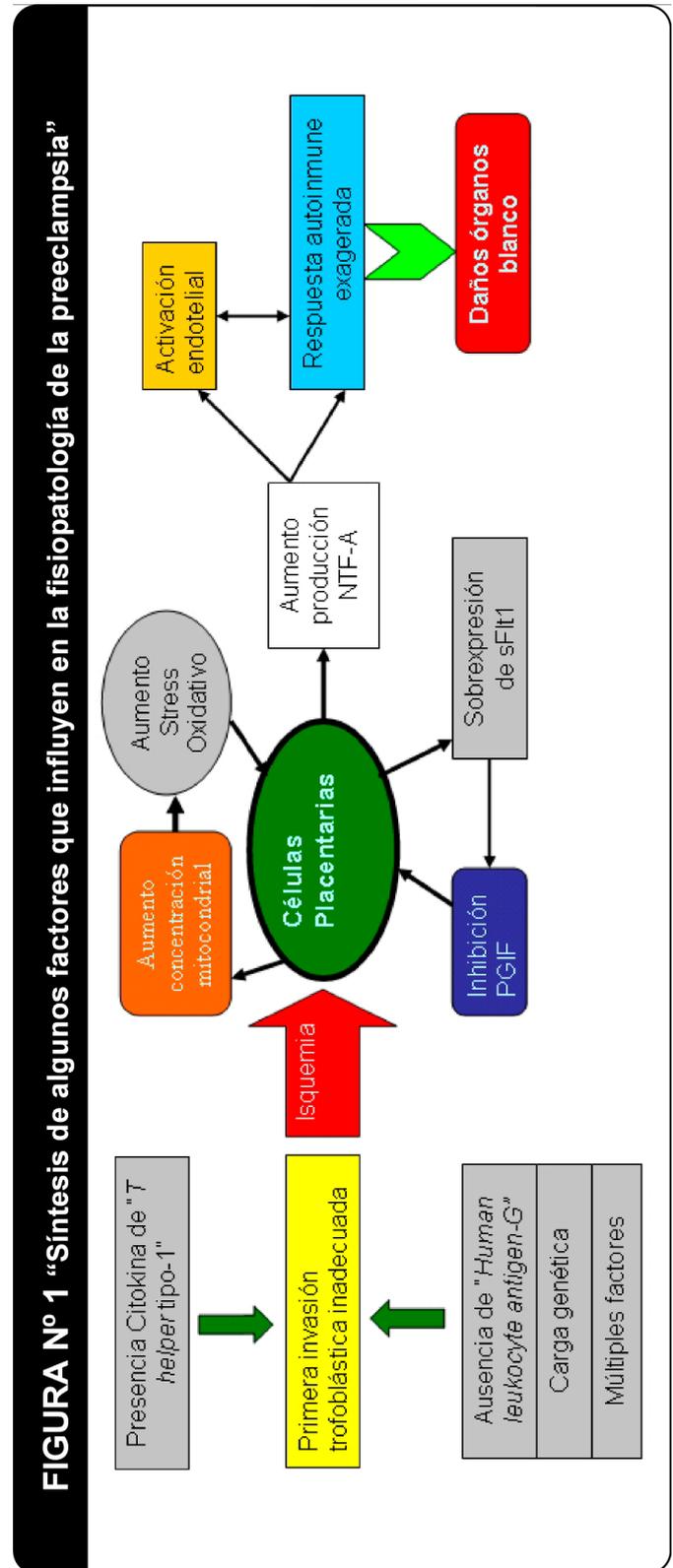
por el embarazo, asociada a proteinuria, edema e incremento de la permeabilidad vascular. Es característicamente reversible en el postparto. Sin embargo, durante el embarazo puede dañar la función hepática, neurológica, hematológica y renal entre otras funciones. Esta complicación, que es más frecuente en el primer embarazo ha hecho pensar que es resultado de una pobre perfusión placentaria y puede reflejar una reacción inmune anormal por parte de la madre al feto hemialogénico (2). Han sido descritos factores predisponentes al desarrollo de la preeclampsia que son: Nuliparidad, historia familiar, em-



barazo en grupos de edad extremos, embarazo múltiple, hipertensión crónica, preeclampsia en embarazo previo, enfermedad renal crónica, síndrome antifosfolípidos, diabetes mellitus, mola hidatiforme y madre portadora del gen Angiotensinógeno T235 (3).

Fisiopatología y alteraciones moleculares subyacentes
 Se ha propuesto que la preeclampsia es un desorden placentario producido en dos etapas. La primera es una placentación pobre, con ateromas y con expresión anormal de moléculas de adhesión (integrinas) que contribuyen a una invasión inapropiada de trofoblastos (4). Diversas observaciones han concluido que la presencia de citokina de *T helper* tipo-1 presentes en la decidua de pacientes con preeclampsia pueden alterar la invasión trofoblástica. Se ha visto también que la falta o expresión defectuosa de "*Human leukocyte antigen-G*" (HLA-G) en tejidos placentarios está presente en la mayoría de las pacientes preeclámpticas (2). Posteriormente en una segunda etapa, el desarrollo placentario es inadecuado debido a la isquemia (producto de la primera etapa) y es en esta fase, en que el factor de necrosis tumoral (NTF-A) sería producido por las células placentarias incrementando sus niveles plasmáticos, desencadenando la activación endotelial y la respuesta autoinmune exagerada (4,5) (Figura 1).

Figura 1



Las alteraciones a nivel renal incluyen disminución del flujo plasmático renal (FPR) y de la tasa de filtración glomerular (TFG), como también proteinuria que puede estar en rango nefrótico.

Estudios realizados por medio de test con inulina, dextran e inulina/dextran y comparados con sus respectivas depuraciones, han demostrado que en las mujeres con embarazos normales el FPR, TFG y la fracción de filtración ($FF = TFG/FPR$), son superiores y aumentan sustancialmente a medida que el embarazo progresa, a diferencia de las pacientes con historia de preeclampsia en quienes estos cambios están ausentes (6).

Se ha demostrado que en el embarazo de término, no sólo aumenta la TFG, por un aumento del FPR. En estudios anteriores se había logrado demostrar que además del aumento FPR, se podía medir una disminución de la presión oncótica del glomérulo y un incremento en el coeficiente de ultrafiltración glomerular. Sin evidencias de aumento en la diferencia de presión hidrostática transglomerular, esto llevó a realizar nuevas investigaciones, demostrando que en un porcentaje de pacientes, el factor que aumentaba la tasa de filtración estaba asociado con prominentes comunicaciones (shunt) no discriminatorios y al aumento en diámetro de los poros glomerulares ($> 60 \text{ \AA}$) (6, 7).

En el Reino Unido, se realizó un estudio (8) que conformaba tres grupos de pacientes, de quienes se aislaba plasma por medio de hemodiálisis (con corte para moléculas entre 10 a 12kD) y administrándose posteriormente en batracios. En un grupo se aisló plasma de mujeres sanas, en un segundo grupo de mujeres con preeclampsia moderada y en un tercer grupo aquellas con preeclampsia severa. De sus resultados destacó que en ranas a las que se inyectó plasma de mujeres con preeclampsia, aumento la conductividad hidráulica y disminuyó el coeficiente oncótico. Se concluyó que este resultado se debió al cambio en el tamaño de los poros del endotelio vascular y que una macromolécula en el plasma humano de pacientes con preeclampsia era capaz de incrementar la permeabilidad vascular en modelos animales, describiéndose que dicha macromolécula tiene un peso que es mayor a los 12kD (8).

Debe considerarse que las pacientes con preeclampsia presentan proteinuria pero en la segunda mitad del embarazo, ya que mujeres embarazadas que presentan proteinuria o preeclampsia antes de las 30 semanas, probablemente tengan una patología renal de base no diagnosticada (9). Así mismo, la presencia de proteinu-

ria temprana en el embarazo, en mujeres hipertensas crónicas, se ha asociado a un mal y adverso resultado neonatal, independientemente si desarrolla o no preeclampsia (10).

En mujeres con diabetes mellitus pregestacional, con proteinuria temprana del embarazo de 199 a 499 mg/24horas, no se ha demostrado un aumento en las tasas de preeclampsia, comparadas con aquellas que tienen rangos menores a 199 mg/24horas (11).

Se ha implicado al sistema inmune en la generación de proteinuria y preeclampsia. Parece ser que algunos tipos de preeclampsia son de origen inmune con autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos, laminina y endotelio. Esto junto a otros estudios (12), ha permitido el análisis del comportamiento de los complejos inmunes y del sistema del complemento en mujeres embarazadas sin patologías versus aquellas con preeclampsia, informándose que los niveles circulantes de estos en el embarazo normal, permanecen bajos durante el primer trimestre y van disminuyendo paulatinamente a medida que progresa el embarazo, mientras que en las pacientes con preeclampsia los niveles fueron siempre detectables (12).

Otros estudios han mostrado depósitos de complemento C4d, C3d, C4bp (*binding-protein*), proteína S en los capilares glomerulares de pacientes con preeclampsia.

Por medio de microscopía inmunoelectrónica se ha mostrado depósitos de C4d en las paredes capilares y C4bp en el subendotelio. Estos hallazgos sugieren que la activación de C4, como también la regulación del complemento activarían el eje de inflamación-coagulación, mediado por C4bp y Proteína S, y pueden tener un rol importante en daño de los capilares glomerulares, aumentando el tamaño de los poros, cambiando su electronegatividad y potencial redox, permitiendo de esta manera el paso de moléculas de mayor tamaño como las proteínas, lo que se manifiesta en la fisiopatología de la preeclampsia, como proteinuria (13). Por esto ha sido llamada también endoteliosis glomérulo-capilar. En la Tabla 1 se muestra un resumen de los cambios a nivel renal en mujeres con preeclampsia en comparación con los que se producen en mujeres con embarazo normal.



Tabla 1. Comparación de cambios del riñón en preeclampsia y en embarazo normal”

Cambios del riñón en la preeclampsia	Riñón durante embarazo normal
Disminución flujo plasmático renal	Aumento flujo plasmático renal
Disminución tasa filtración glomerular	Aumento tasa filtración glomerular
Disminución fracción filtración	Aumento fracción de filtración
Proteinuria segunda mitad del embarazo	
Autoanticuerpos contra fosfolípidos, laminina y endotelio, se mantienen siempre detectables.	Autoanticuerpos disminuyen progresivamente hasta no ser detectables.
Depósito C4d, C3d, C4bp (binding-protein), proteína S en los capilares glomerulares.	No hay depósito de complemento en capilares glomerulares

Así mismo, en ratas preñadas sanas comparadas con aquellas en que se indujo daño glomerular; se ha visto que la inflamación glomerular coincide con proteinuria, pero sólo en aquellas que desarrollaron glomerulonefritis (14).

Posterior al parto, el daño endotelial al glomérulo permanece por al menos un año en gran número de pacientes, y a futuro, se ha observado que estas pacientes están más propensas a desarrollar un riesgo incrementado de hipertensión y enfermedad cardiovascular con el tiempo (15).

Se describe en la preeclampsia un marcado aumento en la resistencia vascular, que induce un aumento de la presión arterial. Como ya se ha mencionado los mecanismos no están plenamente definidos, pero entre ellos se encuentra la sobreactividad simpática y niveles elevados de sustancias vasoactivas como las monoaminas, en algunas pacientes que desarrollan preeclampsia (16). Al menos 3 mecanismos potenciales pueden desencadenar esta activación simpática. Podría deberse a una disminución en los barorreceptores mediada por sustancias inhibitoras centrales o por mecanismos neuronales centrales. También es posible que sustancias humorales o paracrinias pudieran actuar a nivel central aumentando la actividad simpática y por último, se plantea que pudiera deberse a cambios en los barorreflejos mediados por sustancias circulantes en mujeres con preeclampsia (16).

Las concentraciones de monoaminas se mantienen normalmente bajas durante el embarazo, debido a

transportadores específicos expresados en la placenta. Análisis cuantitativos con PCR y análisis de RNAm, han mostrado que en pacientes preeclámpticas, existe una menor expresión de estos genes. Los transportadores de monoaminas, podrían servir como mecanismos protectores del feto, previniendo la vasoconstricción del territorio placentario, asegurando el flujo al feto (17).

La vasoconstricción periférica, mediada por actividad simpática o por sustancias vasoactivas, desencadena un mayor daño en el endotelio glomerular, debido a que la restricción del flujo renal, genera gran liberación de sustancias vasoactivas que incrementan el daño en tejidos inflamados. De esta manera, la permeabilidad endotelial alterada, induce una mayor filtración de proteínas.

Experimentalmente, la administración en ratas preñadas de elevadas dosis de “*placental soluble fms-like tyrosine kinase 1*” (sFlt1), ha inducido hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular, clásicas de preeclampsia sugiriendo un rol en la patogénesis de la enfermedad. sFlt1, un antagonista de los factores de crecimiento placentario se ha visto sobreexpresado en pacientes preeclámpticas (1). En estudios de control en población embarazada y seleccionada en forma aleatoria se ha medido la fracción libre de sFlt1, de factor de crecimiento placentario (PGIF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se ha demostrado elevación mayor, progresiva y más temprana en pacientes que desarrollaron preeclampsia que en el grupo de control, concluyéndose también que sFlt1 actúa en forma inhibitoria sobre PGIF(5).

Se ha demostrado en ratas preñadas que altos niveles plasmáticos de sodio (inducido por dieta con alta concentración de sodio), impiden la disminución fisiológica de la presión inducida por el embarazo y provocan en algunas, signos similares a la preeclampsia. Sin embargo ratas no preñadas son capaces de regular en mejor forma los altos niveles de sodio plasmático (18).

Con el fin de hallar métodos de detección precoz de preeclampsia, se han utilizado distintas herramientas, las que no han podido dar una respuesta positiva fehaciente para la detección de esta patología. Se ha reunido evidencia en que la detección de microalbuminuria usado como test aislado, parece predecir preeclampsia con alta sensibilidad, pero bajo valor positivo predictivo, con valores de sensibilidad de 89%, especificidad 67%, predictivos (+) 22% y predictivo (-) de 8%. (19).

En estudios posteriores de placentas de mujeres con preeclampsia comparadas con placentas normales, se ha visto en las primeras un aumento en la concentración

de mitocondrias, que la peroxidación de lípidos mitocondriales está aumentada y que la generación de superóxidos podría contribuir y ser una fuente importante de stress oxidativo en la placenta (20).

Finalmente, se ha visto que tanto en hombres como en mujeres que fueron producto de un parto complicado con preeclampsia, su descendencia o sus embarazos están en mayor riesgo de desarrollar preeclampsia (21), apoyando la hipótesis que el genotipo del feto contribuye a la expresión de preeclampsia. Tampoco puede suponerse la explicación de la preeclampsia como un sólo mecanismo, sino que debe valorarse tanto la contribución genética de la madre, como también los genes del feto (22).

Consideraciones finales

Para concluir debemos decir que todos y cada uno de los avances destinados a esclarecer la fisiopatología y los mecanismos moleculares de la preeclampsia, cobran una importancia vital al momento de comprender esta enfermedad. Sin embargo, ninguno de los mecanismos descritos ha logrado por sí solo explicar cabalmente ni en forma integral todas las alteraciones endoteliales, subendoteliales, renales, autoinmunes y metabólicas que ocurren en estos pacientes, menos aún sus complicaciones. Por lo tanto es necesario considerar a todos los factores implicados como de gran importancia, así como también destacar que en la etiología multifactorial influyen los factores maternos, paternos, del feto y del ambiente como se ha descrito en esta revisión.

Bibliografía

- (1) S.E. Maynard, J.Y. Min, J. Merchan, K.H. Lim, J. Li, S. Mondal, T.A. Libermann, J. Morgan, F.W. Sellke, I.E. Stillman, F.H. Epstein, V.P. Sukhatme, S.A. Karumanchi. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.*, **111**: 649-658, 2003.
- (2) D.S. Goldman-Wohl, I. Ariel, C. Greenfield, D. Hochner-Celnikier, J. Cross, S. Fisher, S. Yagel. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol. Hum. Reprod.*, **6**: 88-95, 2000.
- (3) R. Espinoza, R. Lagos y F. Guerra. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Ministerio de Salud de Chile y Centro de Investigación Perinatal (CEDIP). Guía perinatal. Reimpresión 1ª ed. Gobierno De Chile. pp 161-165. 2003.
- (4) B. Leszczynska-Gorzela, D. Darmochwal-Kolarz. Immunological aspects of preeclampsia. *Ginekol. Pol.*, **71**: 448-463, 2000.
- (5) R.J. Levine, S.E. Maynard, C. Qian. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, **7**: 672-683, 2004.
- (6) **J.E.C. Milne, M.D. Lindheimer, J.M. Davison.** Glomerular heteroporous membrane modeling in third trimester and postpartum before and during amino acid infusion. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **282**: 170-175, 2002.
- (7) **P. Moran, P.H. Baylis, M.D. Lindheimer, J.M. Davison.** Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**: 648-652, 2003.
- (8) C.R. Neal, A.J. Hunter, S.J. Harper, P.W. Soothill, D.O. Bates. Plasma from women with severe pre-eclampsia increases microvascular permeability in an animal model in vivo. *Clin. Science (Lond)*, **9**: 364-370 2004.
- (9) S. Murakami, M. Saitoh, T. Kubo, T. Koyama, M. Kobayashi. Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. *Obstet. Gynecol.*, **96**: 945-949, 2000.
- (10) M. Baha, B. Sibai, M. D. Lindheimer, J. Hauth, S. Caritis, P. VanDorsten, M. Klebanoff and The National Institute of Child Health Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **339**: 667-671, 1998.
- (11) H.Y. How, B. Sibai, M. Lindheimer, S. Caritis, J. Hauth, M. Klebanoff, C. Macpherson, P. Van Dorsten, M. Miodovnik, M. Landon, R. Paul, P. Meis, G. Thurnau, M. Dombrowski, J. Roberts and National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units, Bethesda, MD, USA. Is early-pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **190**: 775-778, 2004.
- (12) F.P. Schena, C. Manno, L. Selvaggi, G. Loverro, S. Bettocchi, L. Bonomo. Behaviour of immune complexes and the complement system in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J. Clin.*



Lab. Immunol., **7**: 21-26, 1982.

(13) S. Joyama, T. Yoshida, M. Koshikawa, K. Sawai, H. Yokoi, A. Tanaka, M. Gotoh, S. Ueda, A. Sugawara, T. Kuwahara. C4d and C4bp deposition along the glomerular capillary walls in a patient with preeclampsia. *Am. J. Kidney Dis.*, **37**: E6, 2001.

(14) M.M. Faas, G. Van Der Schaaf, M. Schipper, H. Moes. Glomerular immunoglobulin deposits induce glomerular inflammation in pregnant but not in non-pregnant rats. *Am. J. Reprod. Immunol.*, **49**: 57-63, 2003.

(15) P.K. Agatista, R.B. Ness, J.M. Roberts, J.P. Costantino, L.H. Kuller, M.K. McLaughlin. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **286**: H1389-393, 2004.

(16) H. P. Schobel, T. Fischer, K. Heuszer, H. Geiger, R.E. Schmieder. Preeclampsia - A state of sympathetic sveractivity. *N. Engl. J. Med.*, **20**: 1480-1485, 1996.

(17) B. Bottalico, I. Larsson, J. Brodzski, E. Hernandez-Andrade, B. Casslen, K. Marsal, S. R. Hansson. Nor-epinephrine transporter (NET), serotonin transporter (SERT), vesicular monoamine transporter (VMAT2) and organic cation transporters (OCT1, 2 and EMT) in human placenta from pre-eclamptic and normotensive pregnancies. *Placenta*, **25**: 518-529, 2004.

(18) A. Beausejour, K. Auger, J. St-Louis, M. Brochu. High-sodium intake prevents pregnancy-induced decrease of blood pressure in the rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **285**: H375-383, 2003.

(19) B.L. Salako, O. Olayemi, A.T. Odukogbe, K.S. Adedapo, C.O. Aimakhu, F.E. Alu, B. Ola. Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia. *West Afr. J. Med.*, **22**: 295-300, 2003.

(20) Y. Wang, S.W. Walsh. Placental mitochondria as a source of oxidative stress in pre-eclampsia. *Placenta*, **19**: 581-586, 1998.

(21) M.S. Esplin, M.B. Fausett, A. Fraser, R. Kerber, G. Mineau, J. Carrillo, M.W. Varner. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, **12**: 867-872, 2001.

(22) J.C. Cross. The genetics of pre-eclampsia: a fetoplacental or maternal problem? *Clin. Genet.* **64**: 96-103, 2003.

Correspondencia

Eduardo Herrera R.

edohero@gmx.net edoherrera@hotmail.com

Fono/fax: 56 2 2256820

Dirección Postal: Pedro Torres 231 depto 203- Ñuñoa Santiago, Chile.