

# Sistema renina-angiotensina en el embarazo normal y la preeclampsia

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil\*, Carlos Briceño-Pérez\*\*

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un síndrome exclusivo del embarazo caracterizado por hipertensión, proteinuria y otros síntomas y signos. Varios mecanismos fisiopatológicos han sido implicados en el desarrollo de la preeclampsia. Estos incluyen disfunción endotelial (1-3), estados inflamatorios (4,5), estrés oxidativo (6), activación del sistema de coagulación (7) y del sistema renina-angiotensina (SRA) (8). La deficiencia en la perfusión placentaria es uno de los hallazgos en la preeclampsia. El SRA puede ser uno de los mecanismos subyacentes de la deficiencia de la perfusión útero-placentaria.

## SÍNTESIS DE LA ANGIOTENSINA

La renina tiene un sustrato único, el angiotensinógeno (AoG). Su conversión, sin embargo, no es verdadera, ya que actúa como sustrato de otras enzimas, entre ellas captosina D, captosina G y activador de plasminógeno tisular, todas las cuales pueden dividirla, produciendo la síntesis de angiotensina (Ang) II sin la producción de Ang-I. La Ang-I es modificada por enzimas convertidoras plasmáticas y tisulares para convertirse en Ang-II, la cual actúa como precursor de un número de fragmentos de angiotensina biológicamente activos. La Ang-2-8 (Ang-III) es casi tan activa biológicamente como la Ang-II. La Ang-(1-7) también puede ser sintetizada directamente de la Ang-I. El AoG es conocido por tener concentraciones limitadas en el embarazo (9). En forma clásica, se pensó que estas reacciones ocurrían

en el plasma. Sin embargo, en las últimas décadas se han identificado un número de SRA tisulares autónomos, dentro de los cuales todos o la mayoría de los componentes de la cascada son sintetizados.

## FRAGMENTOS DE ANGIOTENSINA ANGIOTENSINA II

La Ang-II es el vasoconstrictor circulante más potente y versátil descrito (Figura 1). Las concentraciones circulantes de angiotensinas son normalmente muy bajas (alrededor de 8 pmol/L para la Ang-II). Los estudios de cromatografía líquida han reportado que en la sangre venosa de sujetos masculinos sanos, la Ang-I está presente al doble de la concentración de la Ang-II, mientras que la Ang-III es cerca de un décimo del valor y la Ang-IV es cerca del 7 % de las concentraciones de Ang-II (10). En el embarazo normal, durante el tercer trimestre, las concentraciones circulantes de Ang-II duplican sus cifras normales, mientras que las concentraciones de Ang-III y IV no parecen aumentar (11). Sin embargo, las concentraciones tisulares no han sido medidas en el embarazo y la generación local puede producir incrementos diferenciales de los fragmentos de angiotensina. Esto parece posible dada la alta capacidad de la corio-decidual humana *in vitro* para sintetizar y liberar Ang-I (12).

## ANGIOTENSINA

Los efectos cardiovasculares y renales de la Ang-(1-7) se oponen a los de la Ang-II (13). Es probable que esta sea generada y actúe localmente, con una vida media tan corta como la del óxido nítrico (ON). En experimentos animales es vasodilatadora, natriurética y diurética. Estos efectos son particularmente pronunciados cuando el SRA está activado, como

\* Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia.

\*\* Departamento de Obstetricia y Ginecología. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá. Universidad del Zulia. Maracaibo.

en el embarazo (14). La Ang-(1-7) actúa, por lo menos en parte, estimulando la liberación de ON y prostaciclina (15). Debido a que la placenta es una fuente de endopeptidasa (la cual convierte la Ang-I y Ang-II en Ang-(1-7), su concentración debe aumentar durante el embarazo. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de Ang-(1-7) muestran un patrón de aumento similar al de la Ang-II en el embarazo normal. En las preeclámpticas, se han reportado la presencia de bajas concentraciones en el plasma materno (16). Sin embargo, el incremento en la expresión de la endopeptidasa neutra en la placenta de las preeclámpticas, sugiere la posibilidad de mayor generación local para evitar los efectos del daño endotelial.

### ANGIOTENSINA III

La Ang-III, como la Ang-II, es un agente presor que puede estimular la liberación de vasopresina. Sin embargo, se considera que ejerce su principal efecto en el sistema nervioso central (17).

### ANGIOTENSINA IV

Mucha de la investigación sobre el papel de la Ang-IV se centra en su capacidad para promover el aprendizaje en roedores. Sin embargo, la identificación de su receptor como una aminopeptidasa regulada por la insulina (IRAP), el cual está presente en la placenta, ha producido una variedad de hipótesis (18). En estudios *in vitro*, estimula la síntesis de ADN y ARN y la proliferación celular. La expresión del receptor tipo 4 se duplica en la arteria carótida de conejos posterior a la lesión, y sus propiedades mitogénicas sugieren que puede estar involucrada en la remodelación vascular después de la lesión (19). Otra propiedad de la Ang-IV es que puede incrementar la expresión del ARNm del inhibidor 1 del activador de plasminógeno y de proteínas en las células endoteliales. Estas propiedades sugieren que la generación local de Ang-IV en la placenta a través de la aminopeptidasa N puede estar involucrada en el control local de la apoptosis y la remodelación.

### RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

Uno de los hechos más fascinantes de la Ang-II es que su función depende de cuál de sus dos receptores actúa. En la mayoría de los tejidos adultos predomina el receptor tipo 1 (AT1). Cuando la Ang-II se une a los receptores AT1 produce vasoconstricción, pero cuando los receptores AT1 son bloqueados de forma fisiológica (como se observa durante el embarazo) o farmacológica, produce dilatación. Cuando los

receptores tipo 2 (AT2) son estimulados (vida fetal), también produce vasodilatación. Esta capacidad de ejercer acciones opuestas depende del receptor predominante, al igual que de las concentraciones endógenas de Ang-II.

Los receptores AT1 y AT2 son los receptores de angiotensina mejor estudiados. Los receptores AT1 son receptores con proteínas G emparejadas; un tercer componente intracelular y una cola; son importantes en la especificidad y regulación de la unión. Este segundo sistema mensajero involucra la activación de la fosfolipasa C seguido por la hidrólisis del fosfoinositol y la señalización del calcio. Los receptores AT1 están involucrados en la mayoría de los efectos "clásicos" de la Ang-II y Ang-III. Se ha sugerido que los receptores AT2 no son una entidad única, debido a que sus características parecen variar según el tipo de célula que le da origen (20).

La Ang-(1-7) y la Ang-IV solo se unen débilmente a los receptores AT1 (21). El receptor de Ang-IV es conocido como una IRAP. La placenta humana expresa altas densidades de IRAP en el sincitiotrofoblasto (22). El sistema de segundo mensajero de este receptor todavía está en estudio.

### FUNCIONES LOCALES DE ANGIOTENSINA II

Uno de los requisitos para una placentación exitosa incluye un incremento en la permeabilidad vascular, lo cual permite el crecimiento y desarrollo tisular y la angiogénesis (23). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un mitógeno celular endotelial que promueve la permeabilidad vascular localizada y la angiogénesis necesaria para la placentación. La síntesis de VEGF puede ser inducida en las células musculares lisas vasculares por estímulos hipóxicos u hormonales (24). La Ang-II puede incrementar la expresión del ARNm del VEGF en las células endoteliales por medio de los receptores AT1 (25). También puede inducir actividad angiogénica a través del incremento del receptor de VEGF. El factor 1 inducible por la hipoxia (HIF-1) induce la transcripción del gen del VEGF. La subunidad  $\alpha$  del HIF-1 puede también ser inducida por estímulos diferentes a la hipoxia, incluyendo la Ang-II (26). La Ang-II actúa por dos mecanismos: efectos sobre la transcripción mediados por la proteína quinasa C e incremento del HIF-1 dependiente de las especies reactivas de oxígeno.

El VEGF estimula la migración de las células endoteliales y la formación de túbulos, los cuales son importantes en el proceso de angiogénesis. La estimulación de los receptores AT2 es antiangiogénica.

La Ang-II estimula o inhibe la migración celular endotelial vascular en humanos. Las diferencias reportadas pueden estar relacionadas con los tejidos en cuyas células se expresan predominantemente los receptores AT1 o AT2. En los pericitos microvasculares retinales, la Ang-II estimula la migración, por los efectos sobre el receptor AT1 (27). Sin embargo, en las células endoteliales de la arteria coronaria, la Ang-II se asocia con inhibición de la migración, la cual es mediada por los receptores AT2 (28).

La Ang-II también estimula la expresión del ARNm de la angiopoyetina 2 (Angp-2), a través de las vías de la proteínacinas C y la cinasa de proteínas activada por mitógenos (29). La Angp-2 es un ligando del receptor de angiopoyetina Tie-2. Se ha sugerido que la Angp-2 puede ser pro o anti-aterogénica, dependiendo de sí el VEGF endógeno esté o no presente. Cuando está presente, la Angp-2 promueve un incremento rápido en el diámetro capilar, remodelando la lámina basal, existe proliferación y migración de las células endoteliales con aparición de nuevos vasos sanguíneos. Sin embargo, si la actividad del VEGF es inhibida, la Angp-2 promueve la muerte de las células endoteliales y la regresión de los vasos (30).

La molécula de AoG parece actuar solo como un "transportador" de la Ang-I. Sin embargo, se ha demostrado que inhibe la angiogénesis tanto *in vivo* como *in vitro* (31). Los efectos del SRA sobre la angiogénesis podrían depender no solo de la relación de la expresión de los receptores AT1/AT2, sino también del AoG sintetizado localmente. Se ha demostrado la presencia de ARNm en la placenta humana desde el primer trimestre (32). En la decidua, la expresión y transcripción el AoG está localizado en las arterias espirales (33), sugiriendo que la generación local de Ang-II es necesaria en la angiogénesis.

#### ANALOGÍA EL RIÑÓN Y EL ÚTERO GRÁVIDO

Desde el punto de vista embriológico, el riñón y el útero se desarrollan en cercana proximidad a partir de las células mesodérmicas y endodérmicas de los ductos metanefrónicos y paramesonéfricos, respectivamente. En los órganos maduros, existen similitudes en las capas anatómicas de la vasculatura. Ambos órganos tienen vasos arcuatos en la periferia que colocan sus ramas en forma radial, los vasos espirales, de los cuales salen ramas que producen las arterias espirales en el útero y glomerulares en el riñón (34,35). Durante el embarazo, con el desarrollo placentario, las arterias espirales se incorporan en la unidad útero-placentaria y se vuelven vasos deciduales; los cuales son vasos aferentes del flujo sanguíneo intervilloso. Las venas

deciduales sirven como canales de flujo eferente. El flujo intervilloso es mucho mayor que el de cualquier otro lecho vascular y el flujo intervilloso de la unidad fetoplacentaria es la contraparte conceptual del flujo glomerular en el riñón. El mecanismo bioquímico vasomotor que regula el flujo sanguíneo dentro de estos dos órganos también es similar. Ambos órganos producen eicosanoides, endotelina y ON. Ambos tienen un SRA independiente.

#### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ÚTERO-PLACENTARIO

Durante el embarazo, la formación de la placenta fusiona el tejido uterino materno, específicamente la decidua, con el tejido fetoplacentario para formar la unidad útero-placentaria funcional. Los componentes mayores de la placenta incluyen la decidua y los vasos sanguíneos deciduales. Desde el punto de vista del origen celular, existen dos SRA en la placenta, uno en el tejido placentario fetal y otro en el tejido placentario materno.

Todos los componentes del SRA están presentes en el tejido fetal de la placenta. Inicialmente se describió una sustancia presora similar a la renina en la placenta del gato (36). Posteriormente se reportó la secreción de renina por las células coriónicas *in vitro* (37). Posteriormente se confirmó la expresión de los genes de la renina y angiotensina en la placenta humana (38). Se han clonado secuencias completas del ADN de la prorenina en el tejido fetoplacentario humano que es idéntica a la prorenina renal (39). En la vasculatura se ha descrito la presencia de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y del receptor AT1 (40). Grandes cantidades de aminopeptidasa A, que se producen en el tejido fetal de la placenta, pueden degradar la Ang-II producida localmente y, además, actuar como una barrera efectiva para la Ang-II en la circulación intervillosa fetoplacentaria (41). El papel funcional de SRA en el lado fetal de la placenta aún no está bien definido.

Todos los componentes del SRA también están presentes en la decidua. Se ha demostrado una enzima similar a la renina en el útero perfundido de conejas nefrectomizadas (42). Estudios inmunoquímicos han levantado dudas sobre la presencia de renina en el tejido útero-placentario, debido a la reactividad cruzada con los anticuerpos contra la catepsina D (43). Sin embargo, se ha demostrado que la decidua en el útero grávido es una fuente principal de renina (44). Durante el primer trimestre en la decidua, se ha descrito la expresión de AoG, renina, ECA y los receptores AT1, y se ha localizado alrededor de las

arterias espirales. Existe evidencia molecular de la expresión de renina y AoG, con secuencias similares de los genes renales y hepáticos en las células deciduales humanas productoras de prolactina en el tercer trimestre (45).

El SRA de las arterias espirales puede jugar algún papel en la remodelación vascular asociada al embarazo (46). La transformación de las células estromales endometriales durante el embarazo y la expresión-secreción de prolactina es regulada por los estrógenos, progesterona y varios factores paracrinos (47). Los esteroides sexuales también regulan la expresión de AoG hepático (48). Por lo tanto, se ha propuesto que el SRA decidual puede también ser regulado por estrógenos, progesterona y otros factores involucrados en la decidualización (45). El tratamiento *in vitro* de las células deciduales o estromales endometriales con progesterona incrementa la secreción activa de renina y la progesterona incrementa el ARNm en las células deciduales *in vitro* (49). La secreción de renina uterina es constitutiva, tiene respuesta de horas a varios estímulos, comparado con la renina renal, la cual tiene una secreción regulada, con células que tienen gránulos de almacenamiento y respuesta en minutos (50).

En el embarazo humano y del lado materno existen 2 fuentes productoras importantes de renina: la circulación renal y la circulación útero-placentaria. En forma experimental se ha demostrado una relación recíproca entre la síntesis de renina uterina y renal (cuando se incrementa la síntesis de renina uterina, disminuye la producción renal) (51). Un SRA local completo basado en la unidad útero-placentaria puede regular el flujo sanguíneo intervulvar regional (8).

#### **SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN EL EMBARAZO NORMAL**

El embarazo normal está caracterizado por un incremento temprano en las concentraciones circulantes de renina (52). El origen de este incremento ha sido atribuido tanto a la secreción como a la producción decidual de renina (53). Las concentraciones de AoG también se incrementan en el embarazo, pero el momento exacto de este cambio no está bien definido. Las concentraciones de aldosterona aumentan y esto puede contribuir a la retención de sodio, resultando en retención de líquidos, el cual es uno de los mecanismos de expansión de volumen durante el embarazo (54). El efecto esperado de la Ang-II sobre la vasculatura sistémica sería el incremento del tono vascular; sin embargo,

el embarazo está caracterizado por la falta de esta respuesta. En el embarazo normal, la vasculatura sistémica es refractaria a la Ang-II (se requiere una alta tasa de infusión de Ang-II para conseguir la misma respuesta vascular) (55). Esta refractariedad vascular a la Ang-II ha sido atribuida, en parte, a la progesterona y a la prostaciclina (56).

#### **SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN LA PREECLAMPSIA**

La preeclampsia puede presentar manifestaciones variables por los múltiples órganos afectados, pero la afección más consistente es con el sistema renal. Muchas de las investigaciones del SRA en el embarazo y la preeclampsia incluyen mediciones de los componentes en sangre periférica o infusión de Ang-II. Mientras la renina, AoG, Ang-II y aldosterona están incrementadas en la sangre periférica en embarazadas normales (57), en preeclámpticas, la actividad de la renina y la aldosterona plasmática están suprimidas, paradójicamente con concentraciones relativamente altas de aldosterona para las concentraciones encontradas de renina; sugiriendo un incremento de la sensibilidad adrenal a la Ang-II. Además, el embarazo normal está asociado con disminución de la respuesta vascular a la Ang-II (58) y la preeclampsia está asociada con incremento de la sensibilidad a la Ang-II que se puede desarrollar antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (55).

En la preeclampsia, se ha reportado una disminución en el Ang-(1-7) en el plasma periférico materno (16). Comparado con las embarazadas sanas, en la preeclampsia todos los otros componentes del SRA están aumentados, excepto la ECA sérica. Los efectos de la Ang-(1-7) en el flujo sanguíneo uterino son desconocidos. Se han realizado investigaciones prospectivas sobre la respuesta endógena de las concentraciones de Ang-II durante la segunda mitad del embarazo. Se identificó que las concentraciones promedio de Ang-II fueron significativamente más altas entre las 29 - 34 semanas en las pacientes que desarrollaron preeclampsia que en aquellas que permanecieron normotensas (59). La diferencia en las concentraciones de Ang-II es parcialmente explicado por las bajas concentraciones de renina plasmática en los controles comparados con las preeclámpticas. En las mujeres con hipertensión crónica que desarrollan preeclampsia sobreagregada, el SRA está elevado entre las 20 - 28 semanas, en forma similar a las preeclámpticas. En las mujeres que desarrollan preeclampsia, la actividad de la renina plasmática a las 32 - 38 semanas y las concentraciones de

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

aldosterona a las 32 semanas son menores comparados con los controles (60). Estas observaciones sugieren que después de establecido el incremento de la sensibilidad a la Ang-II, la secreción de renina renal y aldosterona adrenal aparentemente son suprimidas. La granularidad de las células yuxtaglomerulares está disminuida en las preeclámpticas (61), lo cual es consistente con la disminución de la secreción renal de renina. La circulación materna de renina en el embarazo humano representa la de origen renal, debido a que esta responde apropiadamente al estímulo fisiológico de tipo renal (62). La disminución de la secreción renal de renina puede deberse a que las concentraciones maternas están disminuidas en las preeclámpticas. Sin embargo, no existe evidencia convincente que la renina o la Ang-II circulante estén aumentadas como parte de la patogénesis del síndrome.

Las características endocrinas de la preeclampsia incluyen incremento de la sensibilidad adrenal y vascular a la Ang-II y bajas concentraciones de renina sistémica. Los modelos de animales transgénicos no embarazados con sobreexpresión regional del gen de renina tienen hallazgos endocrinos similares (63). Estos animales responden a los inhibidores de la ECA

con disminución de la presión arterial, lo cual implica que la activación regional del SRA contribuye a la hipertensión (64). Se ha propuesto que la expresión del gen de la renina en los tejidos útero-placentarios está aumentada en la preeclampsia. El nivel de la expresión del gen de renina en la decidua parietal fue tres veces más alta en los controles que en las preeclámpticas, pero es similar en la decidua basal y los tejidos de las vellosidades coriónicas (65).

El incremento regional en la decidua de la expresión de gen de la renina y sus productos proteicos puede producir un modesto incremento en la producción de Ang-II, lo cual podría ayudar en el incremento del flujo sanguíneo uterino / intervelloso que se ha demostrado en forma experimental en animales por la infusión continua o en bolos de Ang-II (66). La infusión de angiotensina produce un incremento en la presión arterial y en el flujo de las arterias femoral, uterina y carótida, con reducción en el flujo renal y sin cambios en el flujo cardíaco materno. Los mecanismos por los cuales estos incrementos podrían ocurrir aún no han sido establecidos, pero pueden estar relacionados con un incremento en la presión sistémica y una disminución de la resistencia vascular. Más aún, la inyección de epinefrina y norepinefrina

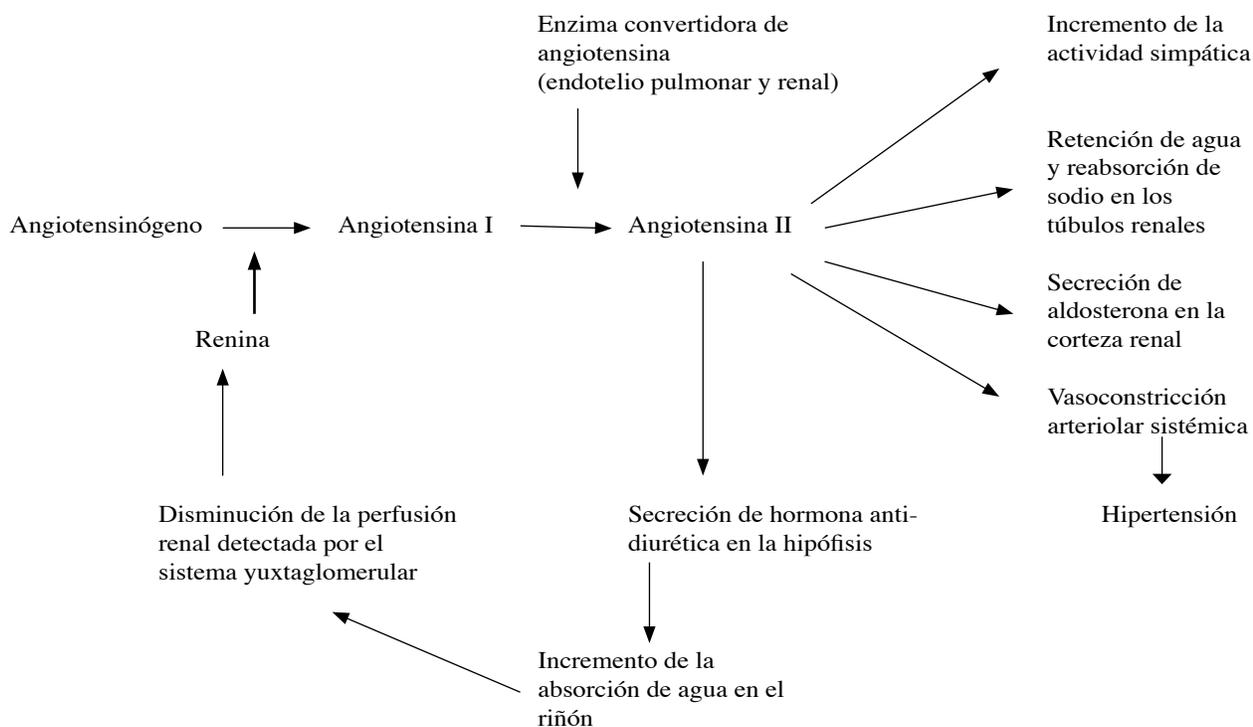


Figura 1. Cascada clásica del sistema renina-angiotensina.

en animales causa aumento de la presión arterial en el mismo grado pero con una marcada caída del flujo sanguíneo uterino a pesar del aumento del flujo sanguíneo en las arterias ilíacas (66). Otros experimentos sugieren que la Ang-II produce efectos vasoconstrictores directos sobre el lecho vascular uterino pero la infusión continua puede incrementar la resistencia vascular uterina, posiblemente a través de un mecanismo simpático-adrenal, sin disminuir el flujo sanguíneo uterino (67). Si el incremento del flujo sanguíneo intervelloso no es suficiente para alcanzar las necesidades fetoplacentaria, la activación continua del SRA puede producir un estado similar a la administración en infusión de dosis sub-presoras de Ang-II (68). Este estado puede producir modificaciones vasculares similares a las observadas en sujetos no embarazados, aunque esto no ha sido demostrado en forma experimental en el embarazo. En mujeres con hipertensión crónica que desarrollan preeclampsia sobreagregada se ha demostrado que ocurre un incremento en el flujo sanguíneo útero-placentario, medido por la depuración metabólica del sulfato de dehidroisoandrosterona, seguido por una disminución posterior (69).

#### **ANGIOTENSINASAS EN EL EMBARAZO NORMAL Y LA PREECLAMPSIA**

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una angiotensinasa especializada. En normotensas, las concentraciones de ECA disminuyen en la primera mitad del embarazo y aumentan en forma significativa en el tercer trimestre hasta alcanzar concentraciones similares a sujetos no embarazados (70). En la preeclampsia, las concentraciones permanecen bajas en el tercer trimestre (71). La ECA plasmática es de origen endotelial y la disminución de sus concentraciones pueden estar relacionadas con la disfunción endotelial generalizada de la preeclampsia.

La vellosidades sinciciales humanas tienen altas concentraciones de aminopeptidasa A (angiotensinasa A), la cual convierte la Ang-II en Ang-III (72). Esta se observa desde el primer trimestre. Diferentes investigaciones sugieren que el incremento en la actividad de la angiotensinasa en el embarazo normal puede contribuir a la disminución de la respuesta presora de la Ang-II. Se ha reportado que la aminopeptidasa A aumenta significativamente antes de la aparición de la preeclampsia y luego disminuye (73). Este aumento puede ser la respuesta fisiológica inicial para proteger la placenta de los efectos dañinos potenciales de las altas concentraciones de la Ang-II generada localmente, la cual es un potente

vasoconstrictor de las arteriolas en las vellosidades. La sensibilidad de estas arteriolas *in vitro* a la Ang-II no es diferente entre normotensas y preeclámpticas. Los vasos mesentéricos maternos en las preeclámpticas muestran una mayor respuesta a la Ang-II (74).

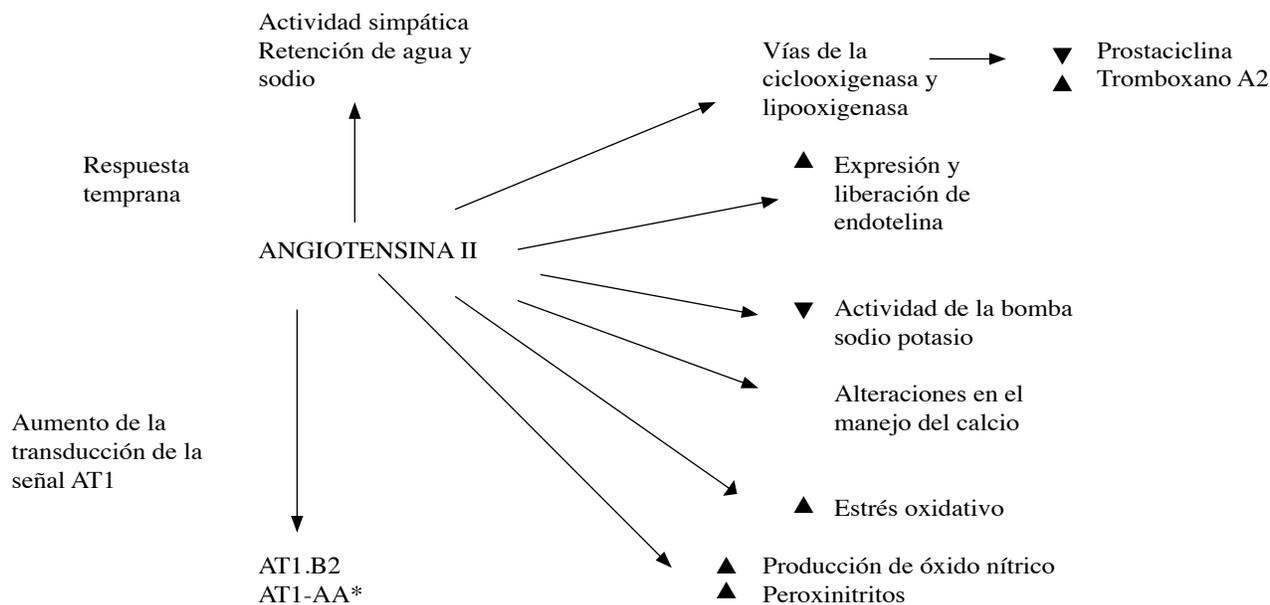
La endopeptidasa neutral 24.11 es una de las enzimas capaces de convertir Ang-I a Ang-II a Ang-(1-7). Se expresa en la superficie de las células del trofoblasto, particularmente en el primer trimestre (75). En estudios de inmunohistoquímica se observa una intensa coloración de la metaloendopeptidasa en el trofoblasto extraveloso y en el trofoblasto asociado a las vellosidades, la cual es más acentuada en la preeclampsia (76).

#### **FISIOPATOLOGÍA DE LA FALTA DE ADAPTACIÓN VASCULAR EN LA PREECLAMPSIA**

En las preeclámpticas, la vasculatura sistémica está modificada, lo cual se ha definido como "falta de adaptación vascular". Los cambios funcionales de la vasculatura en la preeclampsia incluyen un incremento en la resistencia vascular periférica e incremento de la sensibilidad a la Ang-II y a la norepinefrina (77). La vasculatura sistémica, refractaria a la Ang-II en el embarazo normal, presenta un aumento de la sensibilidad en la preeclampsia. El incremento en la secreción de renina en la circulación útero-placentaria con incremento de la Ang-II puede tener efectos similares a la infusión de dosis sub-presoras de Ang-II en modelos experimentales. Los mecanismos subyacentes de la falta de adaptación vascular en la hipertensión inducida por concentraciones sub-presoras de Ang-II pueden ser categorizados como: cambios funcionales y cambios estructurales. La falta de adaptación vascular en la preeclampsia es un cambio funcional reversible (Figura 2).

Los efectos biológicos tempranos de la infusión de Ang-II incluyen producción de aldosterona e incremento en la retención de sodio y líquidos. El incremento de la actividad simpática ocurre en las fases tempranas y tardías de la hipertensión a través de los efectos sistémicos de la Ang-II y por las acciones sobre el sistema nervioso central (78). Otra evidencia bioquímica de los cambios funcionales en la vasculatura incluyen los siguientes aspectos: alteraciones en la vía de la cicloxigenasa y del metabolismo del ácido araquidónico e incremento en la producción de tromboxano (78); alteraciones de la vía de la lipoxigenasa e incremento de la producción de ácidos grasos no esterificados (79); alteraciones en el manejo del calcio intracelular (80); alteraciones en

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA



\*Puede bloquear la angiotensina II

Figura 2. Disfunción endotelial mediada por la angiotensina II.

la bomba sodio/potasio (81) y cambio en la expresión y liberación de la endotelina (82).

La preeclampsia se ha asociado con un incremento de la actividad simpática (83). La síntesis de tromboxano A2, medida por la excreción urinaria de sus metabolitos, ha demostrado ser significativamente más alta en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo (84). Se ha sugerido que la relación prostaciclina/tromboxano A2 puede ser más alta en la preeclampsia, mientras que las concentraciones absolutas no parecen modificarse (85). Es bien conocido que ocurre retención de sodio y agua, y se ha implicado a los mineralocorticoides en este aspecto (86). La actividad de la bomba de sodio puede estar alterada en la preeclampsia, como lo evidencia la reducción en las concentraciones de ARNm de la isoforma alfa2-reducida en el músculo liso miometrial y la presencia de inhibidores circulantes de la bomba de sodio (87).

El incremento de la heterodimerización de los receptores AT1 y del receptor de bradikinina B2 han sido implicados en el incremento de la respuesta a la Ang-II en la preeclampsia (88). En las plaquetas y los vasos mesentéricos, aunque los receptores AT1 no están aumentados en número, las concentraciones de bradikinina B2 se incrementan de 4-5 veces en

la preeclampsia, y la heterodimerización AT1-B2 en las plaquetas se correlaciona con el incremento en las concentraciones de la proteína B2. La heterodimerización del receptor AT1-B2 en los vasos mesentéricos en las preeclámpticas se correlaciona con un aumento de la activación de la proteína G estimulado por los receptores AT1. Los antagonistas específicos para la bradikinina B2 no suprimen la activación de la proteína G estimulada por la Ang-II en los vasos mesentéricos en las preeclámpticas, sugiriendo que la Ang-II es el agonista para la transducción de la señal a través de los receptores heterodimerizados. Estos datos también sugieren que el dominio intracelular del receptor B2 está involucrado en la señalización estimulada por la Ang-II. Todos estos hechos apoyan el concepto del incremento del receptor B2, siendo la heterodimerización AT1-B2 el mediador del incremento de la respuesta de la Ang-II en la preeclampsia, evitando la refractariedad de la Ang-II al usar el dominio intracelular B2 para la transducción de la señal (88). La susceptibilidad del heterodímero AT1-B2 a la inactivación por el tratamiento con peróxido sugiere un papel en el estrés oxidativo del embarazo normal para conferir alguna refractariedad a la Ang-II y puede contribuir a aumentar la respuesta de la Ang-II en la preeclampsia. La exposición de

las células del músculo liso vascular a la Ang-II no incrementa las concentraciones de proteínas del receptor B2 y el mecanismo por el cual se incrementa el número de receptores B2 es desconocido (88).

El embarazo en ovejas está asociado a un incremento de la expresión de los receptores AT1 en la vasculatura uterina pero no en la sistémica (89). Se ha demostrado el incremento de la respuesta a la Ang-II en la vasculatura uterina durante el bloqueo de los receptores AT2 (90). El aumento de la reactividad de la Ang-II ha sido observado en la vasculatura uterina con disminución de los receptores AT2 en las ovejas con un síndrome similar a la preeclampsia, después de la infusión con Ang-II (91). Se desconoce si ocurre un cambio similar en la expresión de AT2 en la preeclampsia en humanos.

La kinasa de tirosina soluble similar al FMS soluble (sFlt1), una variante del receptor Flt1 del VEGF, actúa como un potente antagonista del VEGF y al factor de crecimiento placentario (PlGF) (92). La expresión placentaria de sFlt1 se incrementa en la preeclampsia (93). Este incremento del sFlt1 está asociado con disminución de las concentraciones circulantes de VEGF y PlGF, produciendo disfunción endotelial *in vitro* que puede ser corregida con la administración exógena de VEGF y PlGF (92). Los VEGF y PlGF causan relajación microvascular en las arteriolas renales en ratas *in vitro* que es bloqueado por el sFlt1, aunque el sFlt1 solo no provoca vasoconstricción

significativa. La administración de adenovirus que producen sFlt1 en ratas embarazadas induce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular (92). Estas observaciones sugieren que el exceso de sFlt1 circulante puede contribuir a la patogénesis de la preeclampsia. El mecanismo por el cual se produce un aumento en la producción de sFlt1 en la placenta aún no ha sido definido.

### POSIBLE PAPEL DE LA ANGIOTENSINA II EN LOS HALLAZGOS PATOGENÉTICOS DE LA PREECLAMPSIA

El incremento de la transducción efectiva de la Ang-II resulta de los efectos mediados por los receptores AT1 y el adrenergico receptor alfa 1, los cuales, junto con el incremento del sFlt1, pueden explicar los hallazgos patogénicos de la preeclampsia, incluyendo aumento del tono vasomotor con el desarrollo de hipertensión y disfunción vascular-endotelial, afección renal y de otros órganos por el SRA local, lesiones vasculares deciduales, y activación del sistema de coagulación (Figura 3).

### AUMENTO DEL TONO VASOMOTOR CON EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN Y DISFUNCIÓN VASCULAR-ENDOTELIAL

La Ang-II actúa a través del receptor AT1 en la activación de las células musculares lisas vasculares, incrementando el tono vascular, el cual es mantenido a

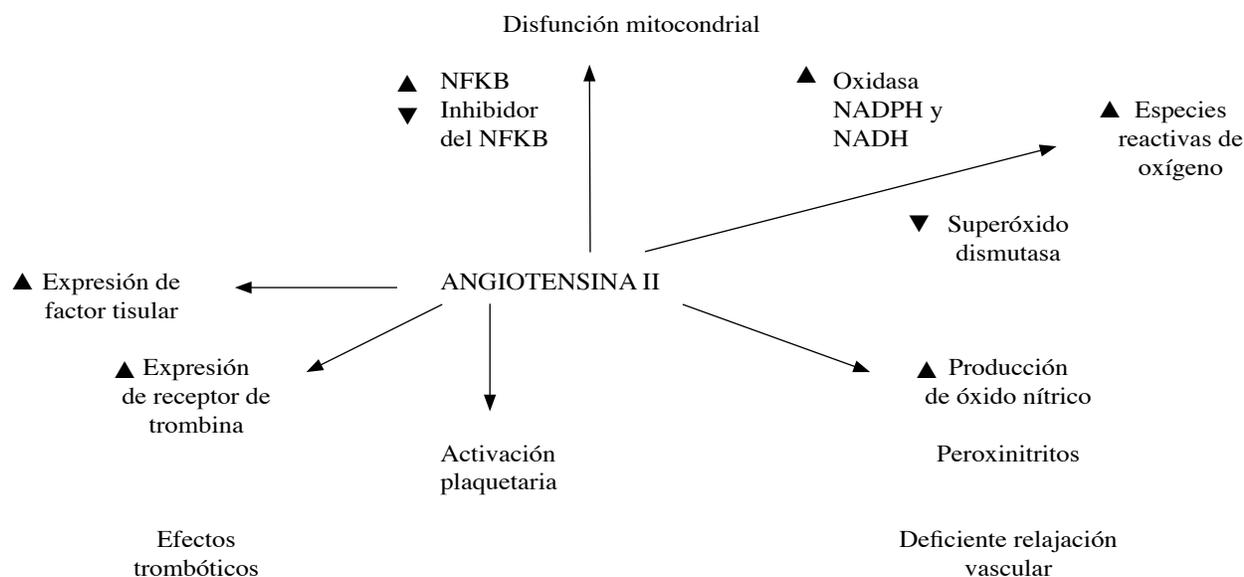


Figura 3. Disfunción vascular en la preeclampsia.

través de varios mecanismos mediados por la Ang-II. Esto produce un aumento en la resistencia vascular periférica y, posteriormente, hipertensión, la cual es el hallazgo clave en la preeclampsia.

El papel de la activación del sistema simpático ha sido bien descrito en la hipertensión mediada por la Ang-II (78). La actividad simpática posganglionar en los vasos sanguíneos del músculo esquelético es tres veces más alto en las preeclámpticas que en las embarazadas normotensas (83). La estimulación del sistema simpático con plasma de eclámpticas y preeclámpticas incrementa significativamente la liberación de norepinefrina, pero no se ha definido si esto es mediado por la Ang-II (6). La hipertensión mediada por la Ang-II fuera del embarazo está asociada con un marcado incremento de la inmunocoloración para endotelina del músculo liso vascular y al bloquear el receptor de endotelina A se corrige la respuesta excesiva vasoconstrictora (94). Las dosis sub-presoras crónicas de infusión de Ang-II incrementan la presión arterial, acompañada por incremento del estrés oxidativo (68). Es controversial si las concentraciones sistémicas de endotelina se incrementan en la preeclampsia (48), pero la endotelina es el mediador de la respuesta vascular local en la preeclampsia, sin observarse cambios en las concentraciones circulantes (95).

El estrés oxidativo ha sido implicado en la disfunción vascular de la preeclampsia (96). Las especies reactivas de oxígeno y los aniones superóxido ( $O_2^-$ ) han sido implicados en la hipertensión inducida por Ang-II (97). La Ang-II genera  $O_2^-$  en las células del músculo liso vascular a través de la estimulación de NADH (la forma reducida del dinucleótido adenina nicotamida) y NADPH (la forma reducida del fosfato dinucleótido adenina nicotamida) (98). La Ang-II genera especies reactivas de oxígeno en la mitocondria a través de la estimulación de un inhibidor de la degradación KB y la activación del factor nuclear KB en las células endoteliales (99). También incrementa las concentraciones del ARNm de la dismutasa de superóxido extracelular (ec-SOD) en los tejidos vasculares. Esta ec-SOD es la principal forma de SOD en el tejido vascular. El incremento no es resultado de la hipertensión *per se*, debido a que valores similares de hipertensión inducida por norepinefrina no tiene efectos sobre la expresión de ec-SOD. Por el contrario, esto es una acción específica de la activación los receptores AT1 (100). Estos datos experimentales apoyan el concepto que la hipertensión mediada por la Ang-II en el embarazo también puede ser debida, en parte, a los efectos del estado oxidativo

en el tejido endotelial vascular. El estrés oxidativo mediado por la Ang-II está asociado con alteración en la relajación causada por acetilcolina, calcio y nitroglicerina, sugiriendo un papel del ON en los efectos de la Ang-II sobre el tono vasomotor (101, 102). En la preeclampsia, existe alteración de la relajación dependiente del endotelio en las arterias mesentéricas (103). Se conoce que el ON reacciona con los aniones superóxido, llevando a la aparición de peroxinitritos, los cuales también alteran la función vascular. En la preeclampsia, existe evidencia de incremento en la sintetasa de ON endotelial, disminución de la SOD e incremento de la nitrosamina en los vasos maternos (104). Esto sugiere que el incremento del estrés oxidativo, la formación de peroxinitritos y la disminución de la biodisponibilidad de ON pueden contribuir a la alteración de la vasodilatación en la preeclampsia (105,106). La evidencia experimental indica que los efectos de la Ang-II sobre el estrés oxidativo, a pesar del incremento de la producción de ON y formación de peroxinitritos, lo cual sugiere que la función vascular y endotelial y la alteración resultante de la vasodilatación, pueden ser inducidas por la Ang-II durante la patogénesis del síndrome, conservada por medio de la activación sostenida de los receptores AT1.

#### *AFECCIÓN RENAL Y DE OTROS ÓRGANOS POR EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA LOCAL*

Los órganos que expresan componentes del SRA parecen estar más comprometidos en la preeclampsia. En la falta de adaptación vascular, en presencia de un incremento en la sensibilidad vascular a la Ang-II y a la norepinefrina, disminución de la biodisponibilidad del ON y exceso de sFlt1, puede ocurrir vasoconstricción renal progresiva; llevando a deterioro de la función renal.

La disfunción endotelial en el riñón de las preeclámpticas es demostrada por la proteinuria y por la evidencia morfológica de endoteliosis glomerular. Se ha demostrado un exceso de sFlt1 en la preeclampsia, el cual, por reducción de las concentraciones circulantes de VEGF y PlGF, puede contribuir a la disfunción endotelial y alteración de la vasodilatación renal (92).

Las preeclámpticas tienen disminución de las concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona, pero una relativa mayor estimulación por la aldosterona, que las embarazadas normales; lo cual sugiere un aumento de la sensibilidad de la glándula suprarrenal a la Ang-II (107). Esta respuesta relativamente excesiva a la aldosterona

puede contribuir a la retención de sodio y agua. No se conoce si la respuesta tubular renal a la aldosterona exógena está aumentada en la preeclampsia. Sin embargo, en las preeclámpticas en las que se realiza infusión de soluciones salinas tienden a retener sodio en forma similar a las pacientes normotensas con bajas cantidades de sodio, sin estimulación de la actividad de la renina o de las concentraciones de aldosterona plasmática (54). Estos datos sugieren un aumento de la respuesta renal a los mineralocorticoides endógenos en la preeclampsia. Otro potencial mecanismo postulado en la disminución de la perfusión glomerular renal y el incremento de la reabsorción de sodio por los túbulos distales es la disminución de la síntesis de kaliceínas, produciendo una predisposición a la elevación de la presión arterial (108).

Generalmente, la preeclampsia está asociada con una colestasis leve. La disfunción mitocondrial mediada por la Ang-II y secundaria al estrés oxidativo, puede contribuir a esto. En la preeclampsia, la disfunción vascular hepática es explicada por la respuesta excesiva a la Ang-II, la cual produce disminución del flujo sanguíneo al tejido hepático normal (109). Las acciones vasculares de la Ang-II y las alteraciones mitocondriales pueden contribuir a la liberación de enzimas hepáticas relacionadas al daño celular asociado a la preeclampsia.

El cerebro tiene su propio SRA, y tanto la vasculatura central como las células del sistema nervioso central responden a la Ang-II, mediando el aumento de los mecanismos simpático-adrenales (110). Una vía neural angiotensinérgica de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular hipotalámico puede conducir a las neuronas promotoras de la porción ventrolateral de la médula espinal a incrementar la actividad simpática central y la presión arterial (78,111). Como se ha sugerido en la preeclampsia, la hiper o hipoperfusión del sistema nervioso central, puede ser resultado de las acciones de la Ang-II (112,113). La disfunción vascular y la lesión de las células endoteliales en la vasculatura central pueden producir lesión celular de las neuronas y edema cerebral lo que explicaría la aparición de convulsiones y, ocasionalmente, coma.

#### *LESIONES VASCULARES DECIDUALES*

Se han descrito lesiones vasculares en los vasos útero-placentarios caracterizados por la presencia de grandes células espumosas ricas en lípidos. Estas lesiones han sido descritas como “aterosis aguda” (114). La evolución de estas lesiones va desde el daño endotelial con depósito de proteínas plasmáticas

dentro de la pared de los vasos y proliferación de las células miointimales, seguido por acumulación de lípidos en las células endoteliales y proliferación de macrófagos en la pared de los vasos. En las mujeres con hipertensión crónica, estas lesiones están asociadas con la hipertrofia de la pared vascular. La Ang-II induce la migración de los monocitos a través de un proceso dependiente de los receptores AT1 (115). La proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) aumenta en la pared vascular de los animales convertidos en hipertensos por el uso de Ang-II o norepinefrina (116). La Ang-II media la inducción de la MCP-1 y la incorporación de los macrófagos resultante puede contribuir a la hipertrofia vascular (117).

#### *ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN*

La activación del sistema de coagulación y los eventos trombóticos son fenómenos reconocidos de la preeclampsia. El factor tisular (TF) se une al factor VII y al factor activo VII para formar un complejo para la coagulación, llevando a la formación de fibrina (118). Los inhibidores de la ECA reducen la expresión de TF en los monocitos activados (119). La Ang-II, a través de los receptores AT1, incrementa la expresión del gen del receptor de trombina en el músculo liso vascular (120). La Ang-II tiene varios efectos protrombóticos que involucran la activación plaquetaria y efectos sobre el PAI-1, el activador de plasminógeno tisular, factor de necrosis tumoral e interleucina 1 (119). La activación plaquetaria y los eventos trombóticos en la preeclampsia pueden ser secundarios a la presencia alterada de la Ang-II. Es bien conocido que la activación plaquetaria ocurre en la hipertensión esencial y es un contribuyente importante a las co-morbilidades relacionadas a la hipertensión. Aunque es conocido que el SRA tiene efectos en esta activación, diferentes clases de antihipertensivos tienen efectos benéficos sobre la disfunción plaquetaria en la hipertensión esencial, por lo que otros mecanismos también deben estar involucrados en la disfunción plaquetaria en las preeclámpticas (121).

#### **AUTOANTICUERPOS CONTRA LOS RECEPTORES AT1 DE ANGIOTENSINA II**

Uno de los principales avances hechos para la comprensión de la preeclampsia fue realizado por Wallukat y col. (122) quienes reportaron la presencia de autoanticuerpos que estimulan los receptores AT1 (AT1-AA) en las preeclámpticas. Estos anticuerpos representan la mayor distorsión en el funcionamiento

normal del SRA. Usando experimentos con péptidos y purificación de afinidad demostraron que los autoanticuerpos se unen a la secuencia de siete aminoácidos presente en la segunda porción extracelular del receptor AT1.

Desde su descubrimiento, se han realizado gran número de investigaciones sobre la contribución de los AT1-AA en la patogénesis de la preeclampsia. Se ha demostrado que los AT1-AA se unen al receptor AT1 de distintas células, incluyendo el trofoblasto, e incrementa los factores que contribuyen a la patogénesis de la preeclampsia.

La presencia de estos autoanticuerpos fue demostrada por la respuesta cronotrópica mediada por los receptores AT1 en cultivos de cardiomiocitos de rata, confirmando el bloqueo parcial efectivo por un antagonista específico del AT-1. El prazosin, un antagonista de los adrenorreceptores, bloquea la respuesta generada por los anticuerpos, sugiriendo un papel en la mediación parcial de esta respuesta de los adrenorreceptores alfa1. La respuesta de los cardiomiocitos a los anticuerpos fue bloqueada por un péptido correspondiente a la secuencia del segundo paso intracelular de los receptores AT1, confirmando que los anticuerpos actúan directamente en los receptores AT1. El mecanismo por el cual estos anticuerpos activan la transducción de la señal a través del adrenoreceptor alfa1 aún es desconocido. Se ha sugerido que facilitan la interacción de la Ang-II con su receptor, lo cual puede tener un papel en el aumento de la sensibilidad vascular a la Ang-II. Estos datos sobre los AT1-AA se correlacionan con los hallazgos de autoanticuerpos Anti-ADN en la preeclampsia (123), sugiriendo una activación anormal de las células B, incremento aberrante de la presentación de antígenos o ambos. Todo lo anterior suministra evidencia que en la preeclampsia un AT1-AA puede jugar un papel en la respuesta a la Ang-II a través de los receptores AT1 y adrenorreceptores alfa1.

### **HIPOXIA PLACENTARIA, ISQUEMIA Y PRODUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS CONTRA LOS RECEPTORES AT1 DE ANGIOTENSINA II**

A pesar del creciente conocimiento que relaciona a los AT1-AA con la preeclampsia, el origen de estos autoanticuerpos es desconocido. En general, la etiología de las enfermedades autoinmunes permanece sin ser identificada; sin embargo, se han propuesto una variedad de factores que incluyen predisposición genética, mala adaptación inmune y factores ambientales (124). En el caso de la preeclampsia, la

generación de autoanticuerpos puede ser secundaria a la reducción de la perfusión placentaria, lo que lleva a lesión vascular que se presente como antígeno causal junto con el incremento de la respuesta inflamatoria asociada con la enfermedad (5,125). La hipertensión asociada con la reducción en la presión de perfusión uterina fue atenuada en forma marcada por el antagonismo de los receptores AT1 (126,127), apoyando los hallazgos sobre la estimulación de los autoanticuerpos. Además, se ha demostrado que la infusión de bajas dosis de factor de necrosis tumoral alfa en ratas embarazadas induce la producción de autoanticuerpos (128). Estos estudios indican que la isquemia placentaria, el daño vascular y la respuesta inflamatoria pueden servir como estímulos importantes para la producción de AT1-AA durante el embarazo. Durante los embarazos complicados con preeclampsia, la activación de los receptores AT1 puede ser un factor importante en la hipertensión secundaria a la isquemia placentaria.

### **PAPEL PATOLÓGICO DE LOS AUTOANTICUERPOS CONTRA LOS RECEPTORES AT1 DE ANGIOTENSINA II EN LA PREECLAMPSIA**

#### *PAPEL DE LOS AT1-AA EN LAS ANOMALÍAS PLACENTARIAS EN LA PREECLAMPSIA*

Generalmente las placentas de las preeclámpticas son pequeñas y muestran una escasa invasión trofoblástica, remodelación aberrante de las arterias espirales y disminución del flujo sanguíneo útero-placentario. Los factores y mecanismos que activan estos cambios no han sido determinados. Existe evidencia que indica que los AT1-AA y las alteraciones que estos producen sobre el SRA pueden afectar estas transformaciones y contribuir a la patogénesis de la preeclampsia (Figura 4).

a) *Los AT1-AA inducen aumento de la secreción de sFlt-1 y alteran la angiogénesis.* La presencia de sFlt-1 ha sido propuesta como uno de los factores fundamentales en la producción de alteraciones placentarias y de la aparición de la preeclampsia (23, 129). En las placentas de las preeclámpticas, existe un incremento de la secreción de sFlt-1 de dos a cinco veces mayor que en las placentas de las embarazadas normotensas (130). Otros investigadores han demostrado que la inducción hipóxica del sFlt-1 en la placenta es específica de las células del citotrofoblasto y la hipoxia/isquemia de estas células puede llevar a un aumento en la producción de sFlt-1 (131). También se ha demostrado que la hipoxia disminuye la expresión de PIGF en las células de coriocarcinoma BeWo (132).

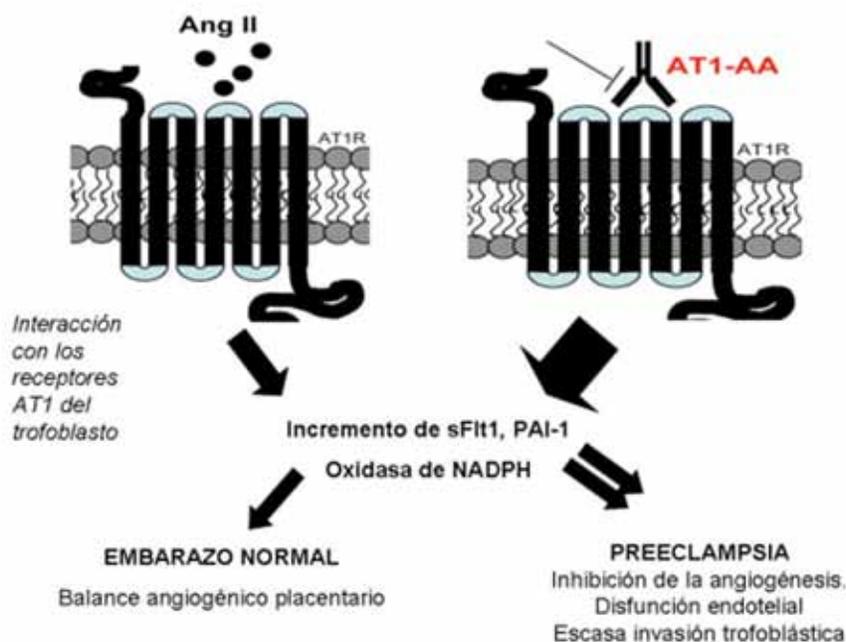


Figura 4. Efectos de los autoanticuerpos contra los receptores AT1 de angiotensina II.

En la preeclampsia se ha descrito un incremento en las concentraciones de VEGF y disminución de las concentraciones de PlGF (23, 133). Mientras que la expresión de VEGF puede incrementarse durante el embarazo, cuando las concentraciones altas de sFlt-1 están presentes, disminuyen las concentraciones de VEGF; produciendo una menor angiogénesis (134). Por tanto, las altas concentraciones de sFlt-1 producidas por el citotrofoblasto llevan a disminución del VEGF libre en presencia de concentraciones bajas de PlGF, produciendo un estado anti-angiogénico general en la placenta.

Se ha propuesto que la hipoxia decidual temprana altera en forma global la expresión genética placentaria y retarda la invasión del trofoblasto, necesaria para el funcionamiento normal (135,136). Se ha sugerido que el HIF-1 está aumentado en la preeclampsia y esto lleva a incremento del factor beta3 de crecimiento y transformación el cual limita la invasión del trofoblasto en las arterias espirales maternas y la decidua; generando condiciones de mayor hipoxia (137). Este mecanismo de hipoxia placentaria temprana puede ser una explicación de la producción excesiva de sFlt-1 y de las alteraciones de la angiogénesis observadas en la preeclampsia.

Sin embargo, la hipoxia es solo una de las hipótesis

posibles para la sobreproducción de sFlt-1 en la placenta. Los AT1-AA también pueden tener un papel importante. Durante el embarazo normal, la placenta produce sFLT-1 a través de la estimulación por la Ang-II de las células del trofoblasto (138). Por lo que la sobreestimulación del receptor AT1 por los autoanticuerpos puede llevar a la producción excesiva de sFlt-1. A este respecto, se ha demostrado que el AT1-AA purificado del suero de las preeclámpticas puede inducir la secreción de sFlt-1 tanto en los modelos experimentales como en los explantes vellosos y en las células trofoblásticas humanas (138). Esto lleva a la posibilidad que a través de la Ang-II y la hipoxia placentaria local, los AT1-AA pueden contribuir a la secreción excesiva de sFlt-1. La sobreexpresión de sFlt-1, secundaria tanto a los AT1-AA como a la hipoxia placentaria puede actuar de la siguiente forma. El exceso de sFlt-1 puede llevar a inhibir la angiogénesis y producir mayor hipoxia placentaria, lo cual llevaría a una mayor producción de sFlt-1.

b) *Los AT1-AA estimulan el exceso de secreción de inhibidor 1 del activador de plasminógeno.* El inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), es otro factor importante a considerar en la patogénesis de la preeclampsia por varias razones. Es un

inhibidor de la proteasa de serina, la cual disminuye la conversión de plasminógeno a plasmina, llevando a disminución de la fibrinólisis e incremento de la fibrosis e inhibe la destrucción de la matriz extracelular por las metaloproteinasas de la matriz (139). En la placenta, el PAI-1 altera la invasión trofoblástica, inhibiendo el activador de plasminógeno similar a la urocinasa, produciendo disminución en la conversión de plasminógeno a plasmina.

c) *Los AT1-AA aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno.* Los radicales libres o especies reactivas de oxígeno son un producto normal de la respiración aeróbica y regulan las funciones celulares a través de una acción redox (140). Sin embargo, cuando un exceso de especies reactivas de oxígeno está presente, las defensas antioxidantes naturales de la célula son incapaces de superar la sobrecarga y se producen daños inespecíficos en el ADN, proteínas y lípidos celulares. Durante el embarazo, el estrés oxidativo puede llevar directamente a daño del tejido placentario. Los efectos de las especies reactivas de oxígeno pueden ser dañinas para el feto en desarrollo, especialmente durante el período crítico de la organogénesis (141). En la preeclampsia, la generación de especies reactivas de oxígeno se incrementa y puede tener efectos en la placentación (96). Se ha encontrado que los AT1-AA incrementan las especies reactivas de oxígeno intracelular por la oxidación del NADPH en las células trofoblásticas placentarias al igual que en las células musculares lisas vasculares (142). También se ha demostrado que los AT1-AA aumentan de forma marcada el factor nuclear kB. Se ha demostrado que las oxidasas del NADPH están elevadas en las placentas de las preeclámpticas, lo cual sugiere que, en la preeclampsia los AT1-AA pueden contribuir a la producción de especies reactivas de oxígeno en la placenta asociada a las respuestas inflamatorias descritas (142).

#### *PAPEL DE LOS AT1-AA EN EL SÍNDROME MATERNO DE LA PREECLAMPSIA*

Además de su potencial contribución a las anomalías placentarias, los AT1-AA juegan un papel importante en los hallazgos maternos de la preeclampsia y contribuyen a la disfunción de las células endoteliales y al daño vascular que caracteriza la enfermedad (143). La estimulación de los receptores AT1 llevaría a vasoconstricción e hipertensión. Más aún, se han relacionado con alteraciones renales y aumento de la coagulación, dos hallazgos clínicos asociados al síndrome.

A) *Los AT1-AA incrementan la producción renal de*

*inhibidor 1 del activador de plasminógeno.* La producción de PAI-1 por las células mesangiales es parcialmente controlada por la acción de la Ang-II sobre los receptores AT1 (144). Se ha demostrado en cultivo de células mesangiales humanas que los receptores AT1 pueden ser activados por los AT1-AA e incrementar la secreción de PAI-1 (145). La acumulación de PAI-1 y la disminución de la plasmina disponible pueden contribuir a las lesiones renales por disminución de la degradación de la matriz extracelular y los depósitos de fibrina sub-endotelial y sub-epitelial observados en la preeclampsia (146). El exceso de depósitos de fibrina en el glomérulo disminuye la capacidad de filtración glomerular y contribuye a la proteinuria (147).

B) *Los AT1-AA incrementan la movilización de calcio.* La preeclampsia está asociada con anomalías en el metabolismo del calcio e incremento de las concentraciones de calcio intracelular en los eritrocitos, linfocitos y plaquetas (148). Se ha descrito la posibilidad que los AT1-AA puedan incrementar las concentraciones de calcio libre intracelular y la activación de la vía de señalización del calcio por la estimulación de los receptores AT1 (149), lo cual lleva a la activación del factor de transcripción NFAT (149).

C) *Los AT1-AA inducen la producción de factor tisular.* El TF es una proteína transmembrana que inicia la vía extrínseca de la coagulación y se encuentra en altas concentraciones en la placenta de las preeclámpticas. La sobreexpresión del TF puede causar daño vascular adicional en la placenta y contribuir a la hipercoagulabilidad que se observa en la preeclampsia. Se ha descrito que los AT1-AA inducen expresión del TF en las células musculares lisas y en los monocitos (150).

D) *Liberación de sFlt-1 mediada por los AT1-AA y alteración renal.* Los AT1-AA induce la producción de sFlt-1 en explantes vellosos de placenta y células trofoblásticas humanas (138). Se ha demostrado que el tratamiento de ratas embarazadas con sFlt-1 induce un estado similar a la preeclampsia: aumento de la presión arterial, proteinuria y cambios histopatológicos en el glomérulo renal (endoteliosis glomerular) similares a los observados en humanos (92).

La preeclampsia es una enfermedad compleja que involucra diferentes vías bioquímicas y fisiopatológicas llevando al desarrollo del síndrome. Los diferentes estudios suministran evidencia

que el SRA desempeña un papel importante en la comprensión de los mecanismos responsables para el desarrollo de la preeclampsia. Además, la regulación diferencial que existe entre el SRA circulante y el útero-placentario indica que la regulación anormal de este observado en la preeclampsia, puede originar modificaciones en los tejidos placentarios; incluyendo las células de las vellosidades coriónicas, las cuales son esenciales para el intercambio de oxígeno y nutrientes materno-fetal.

### REFERENCIAS

- Rowe J, Campbell S, Gallery E. Plasma from preeclamptic women stimulates decidual endothelial cell growth and prostacyclin but not nitric oxide production: Close correlation of prostacyclin and thromboxane production. *J Soc Gynecol Investig.* 2001;8:32-38.
- Molina R, Herrera J. Angiopatía de la gestación (El Quijote y la preeclampsia). *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61:73-75.
- Yegüez F, Castejón O. Etiopatogenia de la preeclampsia. *Gac Méd Caracas.* 2007;115:273-281.
- Oggé G, Romero R, Chaiworapongsa T, Gervasi M, Pacora P, Erez O, et al. Leukocytes of pregnant women with small-for-gestational age neonates have a different phenotypic and metabolic activity from those of women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:476-487.
- Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97-110.
- Vaughan J, Walsh S. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2002;21:205-223.
- Zhang Y, Hu Y, Guo T, Wei W, Zhang X. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in preeclampsia and gestational hypertension throughout the gestation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2008;28:140-143.
- Anton L, Brosnihan K. Systemic and uteroplacental renin-angiotensin system in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008;2:349-362.
- Mulrow PJ. Angiotensin II and aldosterone regulation. *Regul Pept.* 1999;80:27-32.
- Virdis A, Ghiadoni L, Marzilli M, Orsini E, Favilla S, Duranti P, et al. Adenosine causes the release of active renin and angiotensin II in the coronary circulation of patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1677-1684.
- Nogueira A, Souza Santos R, Simões E, Silva A, Cabral A, Vieira R, et al. The pregnancy-induced increase of plasma angiotensin-(1-7) is blunted in gestational diabetes. *Regul Pept.* 2007;141:55-60.
- Craven D, Warren A, Symonds E. Generation of angiotensin I by tissues of the human female genital tract. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145:749-751.
- Haulica I, Bild W, Serban D. Angiotensin peptides and their pleiotropic actions. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005;6:121-131.
- Reudelhuber T. The renin-angiotensin system: Peptides and enzymes beyond angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:155-159.
- Chappell M, Allred A, Ferrario C. Pathways of angiotensin-(1-7) metabolism in the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:22-26.
- Velloso E, Vieira R, Cabral A, Kalapothakis E, Santos R. Reduced plasma levels of angiotensin-(1-7) and renin activity in preeclamptic patients are associated with the angiotensin I- converting enzyme deletion/deletion genotype. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:583-590.
- Mustafa T, Lee J, Chai S, Albiston A, McDowall S, Mendelsohn F. Bioactive angiotensin peptides: Focus on angiotensin IV. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001;2:205-210.
- Lew R, Mustafa T, Ye S, McDowall S, Chai S, Albiston A. Angiotensin AT4 ligands are potent, competitive inhibitors of insulin regulated aminopeptidase (IRAP). *J Neurochem.* 2003;86:344-350.
- Moeller I, Clune E, Fennessy P, Bingley J, Albiston A, Mendelsohn F, et al. Up regulation of AT4 receptor levels in carotid arteries following balloon injury. *Regul Pept.* 1999;83:25-30.
- Landmesser U, Drexler H. Effect of angiotensin II type 1 receptor antagonism on endothelial function: role of bradykinin and nitric oxide. *J Hypertens Suppl.* 2006;24(Suppl):39-43.
- Sampaio W, Souza dos Santos R, Faria-Silva R, da Mata Machado L, Schiffrin E, Touyz R. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension.* 2007;49:185-192.
- Kobayashi H, Nomura S, Mitsui T, Ito T, Kuno N, Ohno Y, et al. Tissue distribution of placental leucine aminopeptidase/oxytocinase during mouse pregnancy. *J Histochem Cytochem.* 2004;52:113-121.
- Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Vasculogénesis y angiogénesis durante el embarazo normal y en la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010;70:265-279.
- Richard D, Berra E, Pouyssegur J. Nonhypoxic pathway mediates the induction of hypoxia-inducible factor 1alpha in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2000;275:26765-26771.
- Fujiyama S, Matsubara H, Nozawa Y, Maruyama K, Mori Y, Tsutsumi Y, et al. Angiotensin AT(1) and AT(2) receptors differentially regulate angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis by modulating heparin binding-epidermal growth factor (EGF)-mediated EGF receptor transactivation. *Circ Res.* 2001;88:22-29.

26. Lauzier M, Pagé E, Michaud M, Richard D. Differential regulation of hypoxia-inducible factor-1 through receptor tyrosine kinase transactivation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 2007;148:4023-4031.
27. Nadal J, Scicli G, Carhini L, Scicli A. Angiotensin II stimulates migration of retinal microvascular pericytes: Involvement of TGF-beta and PDGF-BB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H739-H748.
28. Miura S, Matsuo Y, Saku K. Transactivation of KDR/Flk-1 by the B2 receptor induces tube formation in human coronary endothelial cells. *Hypertension*. 2003;41:1118-1123.
29. Takagi H, Koyama S, Seike H, Oh H, Otani A, Matsumura M, et al. Potential role of the angiotensin/tie2 system in ischemia-induced retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:393-402.
30. Lobov I, Brooks P, Lang R. Angiotensin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:11205-11210.
31. Corvol P, Lamandé N, Cruz A, Celerier J, Gasc J. Inhibition of angiogenesis: A new function for angiotensinogen and des(angiotensin I) angiotensinogen. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:149-154.
32. Zohdi V, Moritz K, Bubb K, Cock M, Wreford N, Harding R, et al. Nephrogenesis and the renal renin-angiotensin system in fetal sheep: Effects of intrauterine growth restriction during late gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293:R1267-R1273.
33. Herse F, Dechend R, Harsem N, Wallukat G, Janke J, Qadri F, et al. Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension*. 2007;49:604-611.
34. Cupples W. Interactions contributing to kidney blood flow autoregulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:39-45.
35. Sakai T. Structure of the kidney for beginners. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2001;43:572-579.
36. Campbell D. Extrarenal renin and blood pressure regulation. An alternative viewpoint. *Am J Hypertens*. 1989;2:266-275.
37. Symonds E, Stanley M, Skinner S. Production of renin by in vitro cultures of human chorion and uterine muscle. *Nature*. 1968;217:1152-1153.
38. Ihara Y, Taii S, Mori T. Expression of renin and angiotensinogen genes in the human placental tissues. *Endocrinol Jpn*. 1987;34:887-896.
39. Metsärinne K, Pekonen F, Fyhrquist F. Localization of renin substrate in fetoplacental tissue. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990;123:113-117.
40. Li X, Shams M, Zhu J, Khalig A, Wilkes M, Whittle M, et al. Cellular localization of AT1 receptor mRNA and protein in normal placenta and its reduced expression in intrauterine growth restriction. *Angiotensin II stimulates the release of vasorelaxants*. *J Clin Invest*. 1998;101:442-454.
41. Nomura M, Tsukahara S, Ando H, Katsumata Y, Okada M, Itakura A, et al. Differential distribution of placental leucine aminopeptidase/oxytocinase and aminopeptidase A in human trophoblasts of normal placenta and complete hydatidiform mole. *Placenta*. 2002;23:631-639.
42. Chu Z, Beilin L. Demonstration of the existence of nitric oxide-independent as well as nitric oxide-dependent vasodilator mechanisms in the in situ renal circulation in near term pregnant rats. *Br J Pharmacol*. 1997;122:307-315.
43. Keelan J, Zhou R, Evans L, Groome N, Mitchell M. Regulation of activin A, inhibin A, and follistatin production in human amnion and chorionic decidua explants by inflammatory mediators. *J Soc Gynecol Investig*. 2000;7:291-296.
44. Chao H, Poisner A, Poisner R, Handwerger S. Endothelins stimulate the synthesis and release of prorenin from human decidua cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:615-619.
45. Li C, Ansari R, Yu Z, Shah D. Definitive molecular evidence of renin-angiotensin system in human uterine decidua cells. *Hypertension*. 2000;36:159-164.
46. Zhang X, Craven C, Nelson L, Varner M, Ward K. Placental abruption is more frequent in women with the angiotensinogen Thr235 mutation. *Placenta*. 2007;28:616-619.
47. Dimitriadis E, Stoikos C, Baca M, Fairlie W, McCoubrie J, Salamonsen L. Relaxin and prostaglandin E(2) regulate interleukin 11 during human endometrial stromal cell decidualization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3458-3465.
48. Oelkers W. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids*. 1996;61:166-171.
49. He Y, Du M, Guo P, He X, Zhou W, Zhu X, Li D. Regulation of C-C motif chemokine ligand 2 and its receptor in human decidua stromal cells by pregnancy-associated hormones in early gestation. *Hum Reprod*. 2007;22:2733-2742.
50. Smith D, Law R, Shaw K, Do Y, Hsueh W, Morris B. Proximal 2.6 kb of 5'-flanking DNA is insufficient for human renin promoter activity in renin-synthesizing chorio-decidual cells. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1219:465-474.
51. Dzau V, Gonzalez D, Ellison K, Churchill S, Emmett N. Characterization of purified rabbit uterine renin: Influence of pregnancy on uterine inactive renin. *Endocrinology*. 1987;120:558-564.
52. Hsueh W, Luetscher J, Carlson E, Grislis G, Frazee E, McHargue A. Changes in active and inactive renin throughout pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:1010-1016.
53. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Lewit N, Sealey J. Ovarian origin of plasma and peritoneal fluid prorenin in early pregnancy and in patients with ovarian

- hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:461-464.
54. Mølstrøm S, Larsen N, Simonsen J, Washington R, Bie P. Normotensive sodium loading in normal man: regulation of renin secretion during beta-receptor blockade. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296:R436-R445.
  55. Saxena A, Karumanchi S, Brown N, Royle C, McElrath T, Seely E. Increased sensitivity to angiotensin II is present postpartum in women with a history of hypertensive pregnancy. *Hypertension.* 2010;55:1239-1245.
  56. Gant N, Whalley P, Everett R, Worley R, MacDonald P. Control of vascular reactivity in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1987;9:303-307.
  57. Forhead A, Broughton Pipkin F, Sutherland M, Fowden A. Changes in the maternal and fetal renin-angiotensin systems in response to angiotensin II type 1 receptor blockade and angiotensin-converting enzyme inhibition in pregnant sheep during late gestation. *Exp Physiol.* 1997;82:761-776.
  58. Wimalasundera R, Thom S, Regan L, Hughes A. Effects of vasoactive agents on intracellular calcium and force in myometrial and subcutaneous resistance arteries isolated from preeclamptic, pregnant, and nonpregnant woman. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:625-632.
  59. O'Brien P, Walker T, Singh P, Kilby M, Jones P. Failure of platelet angiotensin II binding to predict pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol.* 1999;93:203-206.
  60. Elsheikh A, Creatsas G, Mastorakos G, Milingos S, Loutradis D, Michalas S. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;264:182-185.
  61. Kincaid-Smith P. The renal lesion of preeclampsia revisited. *Am J Kidney Dis.* 1991;17:144-148.
  62. Slatineanu S. Pregnancy induced hypertension and renin-angiotensin system: How far is the truth? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2005;109:825-830
  63. Bachmann S, Peters J, Engler E, Ganten D, Mullins J. Transgenic rats carrying the mouse renin gene-morphological characterization of a low-renin hypertension model. *Kidney Int.* 1992;41:24-36.
  64. Szczeńska-Sadowska E, Paczwa P, Lon S, Ganten D. Increased pressor function of central vasopressinergic system in hypertensive renin transgenic rats. *J Hypertens.* 1998;16:1505-1514.
  65. Shah D, Banu J, Chirgwin J, Tekmal R. Reproductive tissue renin gene expression in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2000;19:341-351.
  66. Assali N, Westersten A. Regional flow-pressure relationship in response to angiotensin in the intact dog and sheep. *Circ Res.* 1961;9:189-193.
  67. Cox B, Roy T, Rosenfeld C. Angiotensin II mediates uterine vasoconstriction through alpha-stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H126-H134.
  68. Zavala L, Cierco M, Gutiérrez A, Garrido M, Israel A. Papel del sistema renina angiotensina en la respuesta simpática inducida por la prueba presora al frío en humanos. *Invest Clín.* 2007;48:155-165.
  69. Martin A, O'Sullivan A, Brown M. Body composition and energy metabolism in normotensive and hypertensive pregnancy. *BJOG.* 2001;108:1263-1271.
  70. Walther T, Faber R, Maul B, Schultheiss H, Siems W, Stepan H. Fetal, neonatal cord, and maternal plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme (ACE). *Prenat Diagn.* 2002;22:111-113.
  71. Rasmussen A, Pedersen E, Rømer F, Johannesen P, Kristensen S, Lauritsen J, et al. The influence of normotensive pregnancy and pre-eclampsia on angiotensin-converting enzyme. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1983;62:341-344.
  72. Saito M, Shinohara Y, Sasaki H, Netsu Y, Yoshida M, Nakahata N. Type 1 angiotensin receptor (AT1-R)-mediated decrease in type 2 angiotensin receptor mRNA level is dependent on Gq and extracellular signal-regulated kinase 1//2 in AT1-R-transfected PC12 cells. *J Neuroendocrinol.* 2008;20:299-308.
  73. Itakura A, Mizutani S. Involvement of placental peptidases associated with renin-angiotensin systems in preeclampsia. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1751:68-72.
  74. Ong S, Baker P, Mayhew T, Dunn W. No difference in structure between omental small arteries isolated from women with preeclampsia, intrauterine growth restriction, and normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:606-610.
  75. Kikkawa F, Kajiyama H, Ino K, Watanabe Y, Ito M, Nomura S, et al. Possible involvement of placental peptidases that degrade gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the dynamic pattern of placental hCG secretion via GnRH degradation. *Placenta.* 2002;23:483-489.
  76. Li X, Moutquin J, Deschênes J, Bourque L, Marois M, Forest J. Increased immunohistochemical expression of neutral metalloendopeptidase (enkephalinase; EC 3.4.24.11) in villi of the human placenta with preeclampsia. *Placenta.* 1995;16:435-445.
  77. Daubert D, Liu D, Zucker I, Brooks V. Roles of nitric oxide and angiotensin II in the impaired baroreflex gain of pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:R2179-R2187.
  78. Huang C, Yoshimoto M, Miki K, Johns E. The contribution of brain angiotensin II to the baroreflex regulation of renal sympathetic nerve activity in conscious normotensive and hypertensive rats. *J Physiol.* 2006;574:597-604.
  79. Alonso-Galicia M, Maier K, Greene A, Cowley A, Roman R. Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in the renal and vasoconstrictor actions of angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283:R60-R68.
  80. Walsh M, Horowitz A, Clément-Chomienne O, Andrea

- J, Allen B, Morgan K. Protein kinase C mediation of Ca(2+)-independent contractions of vascular smooth muscle. *Biochem Cell Biol.* 1996;74:485-502.
81. Orlov S, Adarichev V, Devlin A, Maximova N, Sun Y, Tremblay J, et al. Increased Na(+)/H(+) exchanger isoform 1 activity in spontaneously hypertensive rats: Lack of mutations within the coding region of NHE1. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1500:169-180.
  82. Chua C, Hamdy R, Chua B. Upregulation of vascular endothelial growth factor by angiotensin II in rat heart endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1401:187-194.
  83. Fischer T, Schobel H, Frank H, Andrae M, Schneider K, Heusser K. Pregnancy-induced sympathetic overactivity: A precursor of preeclampsia. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:443-448.
  84. Vainio M, Riutta A, Koivisto A, Mäenpää J. Prostacyclin, thromboxane A and the effect of low-dose ASA in pregnancies at high risk for hypertensive disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:1119-1123.
  85. Malatyalioglu E, Adam B, Yanik F, Kökçü A, Alvir M. Levels of stable metabolites of prostacyclin and thromboxane A2 and their ratio in normotensive and preeclamptic pregnant women during the antepartum and postpartum periods. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:173-177.
  86. Escher G, Mohaupt M. Role of aldosterone availability in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;28:245-254.
  87. Bagrov A, Dmitrieva R, Dorofeeva N, Fedorova O, Lopatin D, Lakatta E, et al. Cicletanine reverses vasoconstriction induced by the endogenous sodium pump ligand, marinobufagenin, via a protein kinase C dependent mechanism. *J Hypertens.* 2000;18:209-215.
  88. Kutterer U, Lothar H, Abdalla S. AT1 receptor heterodimers and angiotensin II responsiveness in preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004;24:115-119.
  89. Sullivan J, Rupnow H, Cale J, Magness R, Bird I. Pregnancy and ovarian steroid regulation of angiotensin II type 1 and type 2 receptor expression in ovine uterine artery endothelium and vascular smooth muscle. *Endothelium.* 2005;12:41-56.
  90. McMullen J, Gibson K, Lumbers E, Burrell J, Wu J. Interactions between AT1 and AT2 receptors in uterine arteries from pregnant ewes. *Eur J Pharmacol.* 1999;378:195-202.
  91. McMullen J, Gibson K, Lumbers E, Burrell J. Selective down-regulation of AT2 receptors in uterine arteries from pregnant ewes given 24-h intravenous infusions of angiotensin II. *Regul Pept.* 2001;99:119-129.
  92. Wikström A, Larsson A, Eriksson U, Nash P, Nordén-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1368-1374.
  93. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant J, Pignon M, Noel A, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: Pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5555-5563.
  94. Ballew J, Watts S, Fink G. Effects of salt intake and angiotensin II on vascular reactivity to endothelin-1. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:345-350.
  95. Murphy S, LaMarca B, Cockrell K, Granger J. Role of endothelin in mediating soluble fms-like tyrosine kinase 1-induced hypertension in pregnant rats. *Hypertension.* 2010;55:394-398.
  96. Gupta S, Agarwal A, Sharma R. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60:807-816.
  97. Schulman I, Zhou M, Raj L. Interaction between nitric oxide and angiotensin II in the endothelium: Role in atherosclerosis and hypertension. *J Hypertens Suppl.* 2006;24(Suppl):45-50.
  98. Yang M, Kahn A. Insulin-stimulated NADH/NAD+ redox state increases NAD(P)H oxidase activity in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens.* 2006;19:587-592.
  99. Pueyo M, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal J, Michel J. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:645-651.
  100. Gongora M, Qin Z, Laude K, Kim H, McCann L, Folz J, et al. Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension. *Hypertension.* 2006;48:473-481.
  101. Zalba G, Beaumont F, San José G, Fortuño A, Fortuño M, Díez J. Is the balance between nitric oxide and superoxide altered in spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction? *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:2-5.
  102. Núñez-González J, Sanabria-Vera C, Romero-Adrián T, Nuñez L, Montiel I, Boscán F, et al. Óxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores solubles en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclámpticas. *Gac Méd Caracas.* 2001;109:352-360.
  103. Kenny L, Baker P, Kendall D, Randall M, Dunn W. Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2002;103:67-73.
  104. Roggensack A, Zhang Y, Davidge S. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with preeclampsia. *Hypertension.* 1999;33:83-89.
  105. Reyna E, Prieto M, Torres M, Reyna N, Mejía J. Peroxidación lipídica en embarazos con preeclampsia y diabetes. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62:93-96.
  106. Reyna E, Prieto M, Torres M, Reyna N, Mejía J. Metabolitos del óxido nítrico plasmático y niveles de peróxidos lipídicos en pacientes preeclámpticas antes y después del parto. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62:89-92.

107. Zafirovska K, Maleska V, Bogdanovska S, Lozance L, Masin-Paneva J, Gerasimovska B. Plasma human atrial natriuretic peptide, endothelin-1, aldosterone and plasma-renin activity in pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:1317-1322.
108. Platts J, Meadows P, Jones R, Harvey J. The relation between tissue kallikrein excretion rate, aldosterone and glomerular filtration rate in human pregnancy. *BJOG.* 2000;107:278-281.
109. Ohashi M, Arai K, Iwasaki Y, Takahashi T. Efficacy and problems of hepatic arterial chemotherapy with angiotensin II for liver metastasis from gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1999;26:1777-1780.
110. Yamakawa H, Jezova M, Ando H, Saavedra J. Normalization of endothelial and inducible nitric oxide synthase expression in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats by angiotensin II AT1 receptor inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:371-380.
111. Israel A, Sosa-Canache B, Medina I. La Angiotensina II y la respuesta neurohumoral frente al estrés. *AVFT.* 2005;24:3-8.
112. Belfort M, Varner M, Dizon-Townson D, Grunewald C, Nisell H. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: A new hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:626-634.
113. Padia S, Howell N, Siragy H, Carey R. Renal angiotensin type 2 receptors mediate natriuresis via angiotensin III in the angiotensin II type 1 receptor-blocked rat. *Hypertension.* 2006;47:537-544.
114. Smith S, Dunk C, Aplin J, Harris L, Jones R. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol.* 2009;174:1959-1971.
115. Lee H, Lee C, Lee S, Roh H, Bae Y, Lee K, et al. p38 mitogen-activated protein kinase contributes to angiotensin II-stimulated migration of rat aortic smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci.* 2007;105:74-81.
116. Funakoshi Y, Ichiki T, Shimokawa H, Egashira K, Takeda K, Kaibuchi K, et al. Rho-kinase mediates angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 2001;38:100-104.
117. Ishibashi M, Hiasa K, Zhao Q, Inoue S, Ohtani K, Kitamoto S, et al. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 on monocytes in hypertension-induced vascular inflammation and remodeling. *Circ Res.* 2004;94:1203-1210.
118. Golino P. The inhibitors of the tissue factor:factor VII pathway. *Thromb Res.* 2002;106:V257-V265
119. He M, He X, Xie Q, Chen F, He S. Angiotensin II induces the expression of tissue factor and its mechanism in human monocytes. *Thromb Res.* 2006;117:579-590.
120. Capers Q, Laursen J, Fukui T, Rajagopalan S, Mori I, Lou P, et al. Vascular thrombin receptor regulation in hypertensive rats. *Circ Res.* 1997;80:838-844.
121. Varughese G, Lip G. Is hypertension a prothrombotic state? *Curr Hypertens Rep.* 2005;7:168-173.
122. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest.* 1999;103:945-952.
123. Hristoskova S, Holzgreve W, Hahn S. Anti-phospholipid and anti-DNA antibodies are not associated with the elevated release of circulatory fetal DNA in pregnancies affected by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23:257-268.
124. Pearce S, Merriman T. Genetic progress towards the molecular basis of autoimmunity. *Trends Mol Med.* 2006;12:90-98.
125. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;28:192-209.
126. LaMarca B, Speed J, Fournier L, Babcock S, Berry H, Cockrell K, et al. Hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion in pregnant rats: effect of tumor necrosis factor-alpha blockade. *Hypertension.* 2008;52:1161-1167.
127. Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos funcionales del sistema renina angiotensina aldosterona y bloqueantes de los receptores ATI de angiotensina II en hipertensión arterial. *AVFT.* 2000;19:121-128.
128. LaMarca B, Parrish M, Ray L, Murphy S, Roberts L, Glover P, et al. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: Role of endothelin-1. *Hypertension.* 2009;54:905-909.
129. Kita N, Mitsushita J. A possible placental factor for preeclampsia: sFlt-1. *Curr Med Chem.* 2008;15:711-715.
130. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Frankenne F, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod.* 2008;23:1407-1415.
131. Matsubara K, Nagamatsu T, Fujii T, Kozuma S, Taketani Y. Lymphokine-activated killer cells induced from decidual lymphocytes reduce the angiogenic activity of trophoblasts by enhancing the release of soluble fms-like tyrosine kinase-1 from trophoblasts: An implication for the pathophysiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2005;68:27-37.
132. Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen--a review. *Placenta.* 2000;218(Suppl A):16-24.
133. Lash G, Taylor C, Trew A, Cooper S, Anthony F, Wheeler T, et al. Vascular endothelial growth factor and placental growth factor release in cultured

- trophoblast cells under different oxygen tensions. *Growth Factors*. 2002;20:189-196.
134. Karumanchi S, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: The “chicken-and-egg” question. *Endocrinology*. 2004;145:4835-4837.
135. Caniggia I, Winter J, Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: Oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies--a review. *Placenta*. 2002;23(Suppl A):47-57.
136. Castejón O, López A, Castejón O. Cambios ultraestructurales del trofoblasto en los casos de hipoxia durante la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2008;68:168-174.
137. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Ietta F, Zhang X, Zamudio S, et al. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4299-4308.
138. Zhou C, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day M, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type I receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension*. 2008;51:1010-1019.
139. Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F, Ramón L, Cosín R, Estellés A. Fibrinolysis: The key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem*. 2008;15:923-929.
140. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44-84.
141. van Tuyl M, Liu J, Wang J, Kuliszewski M, Tibboel D, Post M. Role of oxygen and vascular development in epithelial branching morphogenesis of the developing mouse lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288:L167-L178.
142. Dechend R, Viedt C, Müller D, Ugele B, Brandes R, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation*. 2003;107:1632-1639.
143. Boulanger H, Flamant M. New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. *Nephrol Ther*. 2007;3:437-448.
144. Stoian M, Radulian G, Chitac D, Simion E, Stoica V. A clinical approach in regression of glomerulosclerosis. *Rom J Intern Med*. 2007;45:215-218.
145. Bobst S, Day M, Gilstrap L, Xia Y, Kellems R. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion. *Am J Hypertens*. 2005;18:330-336.
146. Khedun S, Naicker T, Moodley J. Relationship between histopathological changes in post partum renal biopsies and renal function tests of African women with early onset pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79:350-354.
147. Xu Y, Berrou J, Chen X, Fouqueray B, Callard P, Sraer J, et al. Induction of urokinase receptor expression in nephrotoxic nephritis. *Exp Nephrol*. 2001;9:397-404.
148. Teppa-Garrán A, Proverbio T, Marín R, Proverbio F. Lipid peroxidation and active calcium transport in inside-out vesicles of red blood cells from preeclamptic women. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:806-813.
149. Thway T, Shlykov S, Day M, Sanborn B, Gilstrap L, Xia Y, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation*. 2004;110:1612-1619.
150. Xia Y, Wen H, Bobst S, Day M, Kellems R. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Investig*. 2003;10:82-93.

Correspondencia a:  
Hospital Central “Dr. Urquinaona”  
Final Av. El Milagro. Maracaibo,  
Estado Zulia, Venezuela.  
Teléfono: 0416-2605233.  
E-mail: sippenbauch@gmail.com