

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS**

CARRERA DE BIOQUIMICA



**“PATRON DE PROTEINAS SERICAS EN PREECLAMPSIA
COMO PREDICTOR DE LA EVOLUCION CLINICA”**

**Tesina de grado para optar al título de licenciatura en
Bioquímica**

Kathya Ivana Foronda

**ASCESORES: Dra. Rosario Peñaloza I.
Dr. Ricardo Amaru**

**La Paz- Bolivia
2008**

RESUMEN

Pregunta de investigación

¿Existe un patrón característico a nivel de proteínas séricas en la Preeclampsia?

Objetivo General

Determinar un patrón característico mediante electroforesis de proteínas séricas en pacientes con Preeclampsia.

Diseño

El estudio es de tipo experimental de corte transversal.

Lugar

El estudio se realizó en el Hospital de la Mujer de la ciudad de La Paz; las muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular del Departamento de Ciencias Funcionales de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Pacientes

48 mujeres embarazadas que acudieron al Hospital de la Mujer; 24 de las cuales tuvieron un curso normal en su embarazo y 24 mujeres embarazadas que presentaron síntomas de Preeclampsia.

Métodos

Determinación de Proteínas Totales y Albúmina por Método Colorimétrico y Separación Electroforética de las diferentes fracciones proteicas.

Resultados

En las mujeres con un curso normal en su embarazo se encontró que la concentración de Proteínas Totales es de: 5.75 g/dL +/-0.5. La concentración de Albúmina es de 3.4 g/dL +/-0.3.

La concentración de Globulinas es de 2.35 g/dL +/-0.23. La relación ALB/GLOB es de 1.455 +/- 0.33.

En las mujeres embarazadas con signos de Preeclampsia se encontró que la concentración de Proteínas Totales es de 4.812 g/dL +/- 0.8. La concentración de Albúmina es de 3 g/dL +/- 0.5. La concentración de Globulinas es de 1.5 g/dL +/- 0.2. La relación Alb/Glob es de 1.745 +/-0.5.

Conclusiones

Se logro determinar un patrón de proteínas séricas en pacientes con Preeclampsia, que está constituido por las Proteínas Totales, Albúmina y Gammaglobulinas. Esta medida nos acerca a determinar relativamente un oportuno diagnostico de la Preeclampsia e identificar pacientes gestantes con riesgo.

Palabras Clave

Preeclampsia, Eclampsia, Electroforesis, Proteínas, Hipertensión, Albuminuria, Glomérulo, Inmunoglobulinas.

1.- INTRODUCCIÓN

La Preeclampsia y la Eclampsia son trastornos hipertensivos de la gestación que se agrupan dentro de una extensa variedad de procesos que tienen en común la existencia del signo de la hipertensión arterial.

Estos trastornos hipertensivos constituyen un problema de salud, la primera causa de muerte materna en los países en vías de desarrollo lo cual representa 150 o más defunciones por 100.000 nacimientos y la tercera causa de muerte en los países desarrollados que representa cuatro defunciones por 100.000 nacimientos. (1)

En Bolivia se encontró 2 a 12 % de incidencia de Preeclampsia en centros de salud de referencia como el Hospital de la Mujer donde se verificó que las pacientes presentan una elevación de la presión arterial de 140/90 mmHg, con presencia de proteínas en la orina o edema de extremidades o cara. La manifestación de mayor intensidad se denomina Eclampsia que se caracteriza por la presencia de convulsiones que representa su mayor característica.

Las proteínas son compuestos orgánicos macromoleculares, ampliamente distribuidos en el organismo, actúan como elementos estructurales y de transporte y aparecen bajo la forma de enzimas, hormonas, anticuerpos, factores de coagulación, etc. Esta multiplicidad de funciones hace que las proteínas resulten esenciales para la vida.

La determinación de Proteínas Totales es útil para el monitoreo de cambios ocasionados por diversos estados de enfermedad.

En condiciones patológicas como pérdidas renales, desnutrición, infecciones prolongadas, etc., suelen presentarse hipoproteïnemias, mientras que en otras como mieloma múltiple, endocarditis bacteriana y hemoconcentraciones de diversos orígenes se observan hiperproteïnemias.

2.- ANTECEDENTES

La Preeclampsia y la Eclampsia afectan a la población obstétrica en un 3 % a nivel del mar y en la ciudad de La Paz a 3.600 m.s.n.m un 12% aproximadamente, siendo una causa importante de morbimortalidad perinatal, encabezando las causas de mortalidad materna precediendo a las hemorragias y a las infecciones (13).

No existe otra patología humana similar y no ha sido posible reproducirla en animales. La enfermedad es variable, tanto en su forma de aparición y gravedad, como en la velocidad con que se presentan los signos clásicos como la hipertensión, proteinuria y edema, con irritabilidad del sistema nervioso central, que puede llegar a las convulsiones (2).

Menos frecuentes son los trastornos hepáticos y de coagulación, compromiso fetal, retardo de crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria y prematuréz por aumento de la contractilidad uterina, etc.

En la Habana Cuba, la encuesta de Riesgo Obstétrico del año 2000, develó una disminución en la incidencia de Preeclampsia donde se observó que los principales grupos de riesgo eran las nulíparas, las pacientes menores de 16 años y las obesas. Esta disminución en la incidencia de la enfermedad está en relación con una atención prenatal temprana y adecuada basada en los factores de riesgo (1).

3.- MARCO TEORICO

3.1.- Proteínas

Las Proteínas son biomoléculas constituidas por aminoácidos que básicamente son Carbono, Hidrógeno, Oxígeno y Nitrógeno. Es así que la molécula del aminoácido contiene un grupo amino - NH₂ un grupo carboxilo -COOH y un grupo R o cadena lateral responsable de las características específicas del aminoácido determinado.

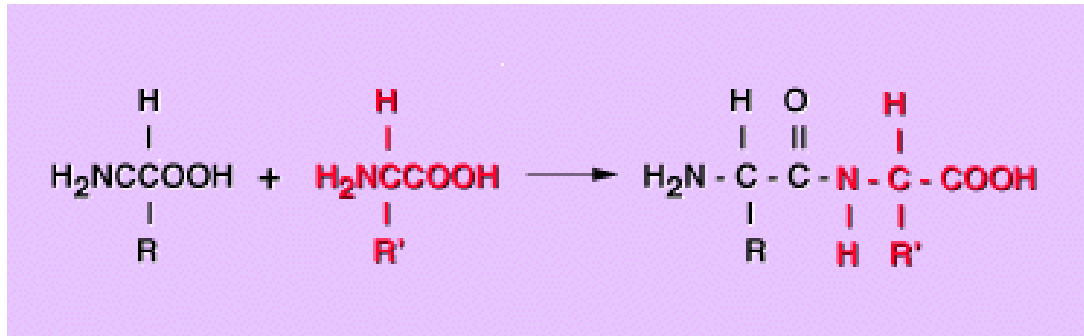


FIG.1 Estructura de los aminoácidos

Aunque biológicamente se conocen más de 150 aminoácidos diferentes, solo 21 de ellos se encuentran en el cuerpo como constituyente significativo de las proteínas; algunos de estos aminoácidos deben ser aportados por la dieta, mientras que otros pueden sintetizarse por diversas vías metabólicas.

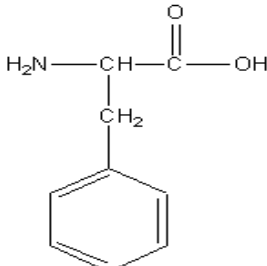
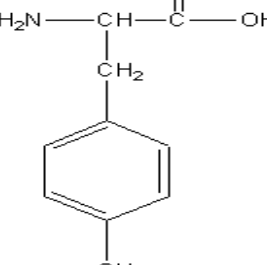
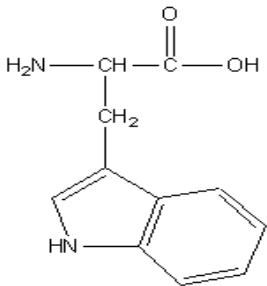
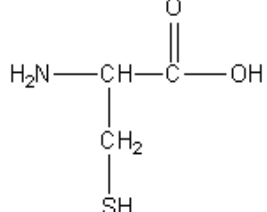
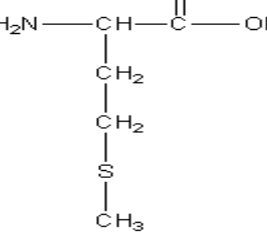
Los aminoácidos que han de derivarse de la dieta debido a la incapacidad de la síntesis endógena para hacer frente a las demandas normales, se conocen como aminoácidos esenciales. (7)

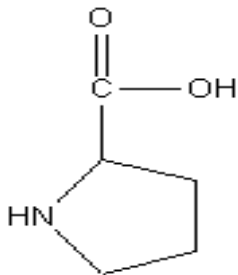
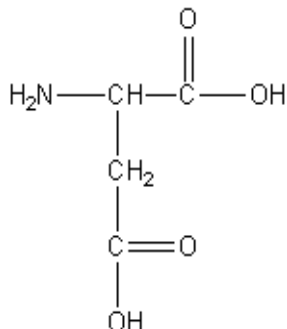
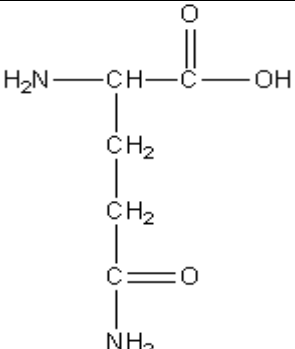
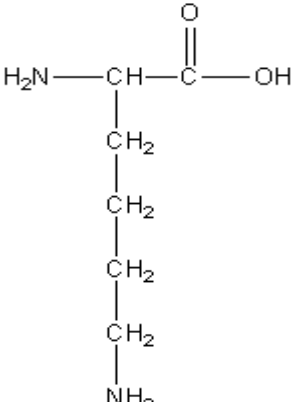
La alimentación humana debe contener cantidades adecuadas de 10 L-alfa aminoácidos esenciales ya que como dijimos ni el ser humano ni los animales superiores pueden sintetizarlos en las proporciones necesarias para mantener el crecimiento infantil o conservar la salud en los adultos.

FIG 2 AMINOÁCIDOS UTILIZADOS EN LA SÍNTESIS DE PROTEINAS, AGRUPADOS SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

ESTRUCTURA	pk1	pk2	pk3	NOMBRE	ABRE	
<p>1.- Aminoácidos Neutros</p> <p>a) No polares alifático</p> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	2.4	9.8		Glicina	Gly	G
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2.4	9.9		Alanina	Ala	A
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2.2	9.7		Valina	Val	V
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2.3	9.7		Leucina	Leu	L
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2.3	9.8		Isoleucina	Ile	I

<p>b) Polares Alifáticos</p> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	pk1 2.19	pk2 9.44	pk3	Serina	Ser	S
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$				Treonina	Thr	T
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2.02	8.80		Asparagina	Asn	N
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2.17	9.13		Glutamina	Gln	Q

<p>C) Aromáticos</p> 	<p>pk1 2.43</p>	<p>pk2 9.44</p>	<p>pk3</p>	<p>Fenilalanina</p>	<p>Phe</p>	<p>F</p>
	<p>2.20</p>	<p>9.11</p>	<p>10.07</p>	<p>Tirosina</p>	<p>Tyr</p>	<p>Y</p>
	<p>2.43</p>	<p>9.44</p>		<p>Tript3fano</p>	<p>Trp</p>	<p>W</p>
<p>d) Que contienen azufre</p> 	<p>1.86</p>	<p>8.35</p>	<p>10.34</p>	<p>Cisteína</p>	<p>Cys</p>	<p>C</p>
	<p>2.17</p>	<p>9.27</p>		<p>Metionina</p>	<p>Met</p>	<p>M</p>

<p>e) Con un grupo Amina secundario</p> 	<p>pk1 1.95</p>	<p>pk2 10.64</p>	<p>pk3</p>	<p>Prolina</p>	<p>Pro</p>	<p>P</p>
<p>2.- Aminoácidos Ácidos</p> 	<p>1.99</p>	<p>3.90</p>	<p>10.00</p>	<p>Acido Aspartico</p>	<p>Asp</p>	<p>D</p>
	<p>2.13</p>	<p>4.32</p>	<p>9.95</p>	<p>Acido Glutámico</p>	<p>Glu</p>	<p>E</p>
<p>3.- Aminoácidos Básicos</p> 	<p>2.16</p>	<p>9.20</p>	<p>10.80</p>	<p>Lisina</p>	<p>Lys</p>	<p>K</p>

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{C}=\text{NH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	1.82	8.99	13.20	Arginina	Arg	R
$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array} $	1.81	6.05	9.15	Histidina	His	H

En principio la formación del enlace peptídico comprende la eliminación de una molécula de agua entre el grupo alfa amino de un aminoácido y el grupo alfa carboxilo de un segundo aminoácido. La polimerización de los alfa aminoácidos por enlaces peptídico constituye el marco estructural para las proteínas, estas realizan una infinidad de funciones estructurales, hormonales y catalíticas esenciales para la vida, no existe prácticamente ninguna actividad celular que no requiera la intervención de una o más proteínas.

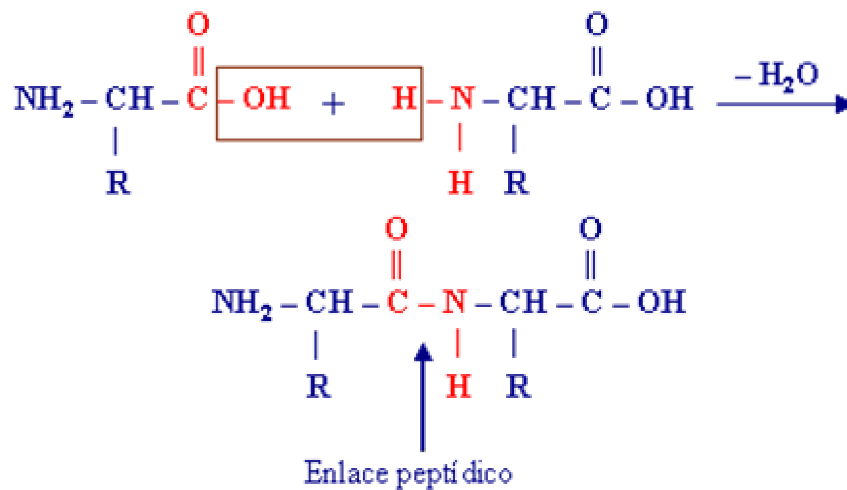


FIG 3 Formación de enlace peptídico

Las proteínas se encuentran presentes en todos los líquidos del organismo, aunque son las proteínas del plasma sanguíneo las que se estudian más frecuentemente con fines diagnósticos. El plasma sanguíneo de un adulto contiene alrededor de 6 a 8 g/dL de proteínas, con un número total de proteínas diferentes identificadas que superan las 300. La concentración de cada tipo de proteína es muy variable, y la albúmina es, con diferencia, la más abundante (10).

La sangre es un tejido que circula dentro del sistema casi cerrado de los vasos sanguíneos, la sangre se compone de elementos sólidos, eritrocitos, leucocitos y plaquetas suspendidas en un medio líquido, el plasma. La sangre y en particular el plasma desempeñan varias funciones que son absolutamente críticas para la conservación de la salud.

Una vez que la sangre se ha coagulado la fase remanente (suero) carece de factores de coagulación que normalmente están en el plasma pero que han sido consumidos durante el proceso de coagulación. El suero contiene algunos productos de la degradación de los factores de coagulación los cuales se han formado durante el proceso y por lo tanto no están normalmente en el plasma (3).

La facilidad con la que pueden obtenerse muestras de sangre han permitido que este sea el líquido corporal que se utiliza de forma más frecuente para propósitos analíticos y se constituya en uno de los pilares más importantes para el desarrollo de la bioquímica en general y de la clínica en particular.

Los métodos de análisis de las proteínas plasmáticas se clasifican en métodos de determinación de la cantidad total de proteína, métodos de cuantificación de proteínas específicas, y métodos de separación electroforética.

3.1.2.- Proteínas Totales

Estructura de las proteínas

La mayoría de las proteínas generalmente presentan estructuras superiores de organización, una de estas estructuras superiores es la estructura tridimensional, esta estructura es específica para cada proteína. Al tener la proteína estructuras tridimensionales específicas les lleva a que estas proteínas desempeñen papeles biológicos particulares.

Se conocen cuatro niveles de estructuras:

Estructura primaria

Este primer nivel solo es la secuencia de los aminoácidos definida por el DNA. Este nivel de organización tiene un grupo amino y un grupo carboxilo terminal, puede tener una sola cadena o varias unidas por puentes disulfuro; esta estructura esta formada por enlaces peptídicos

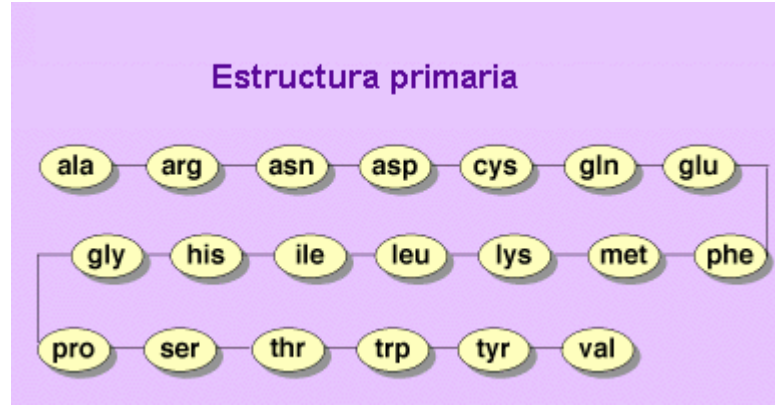
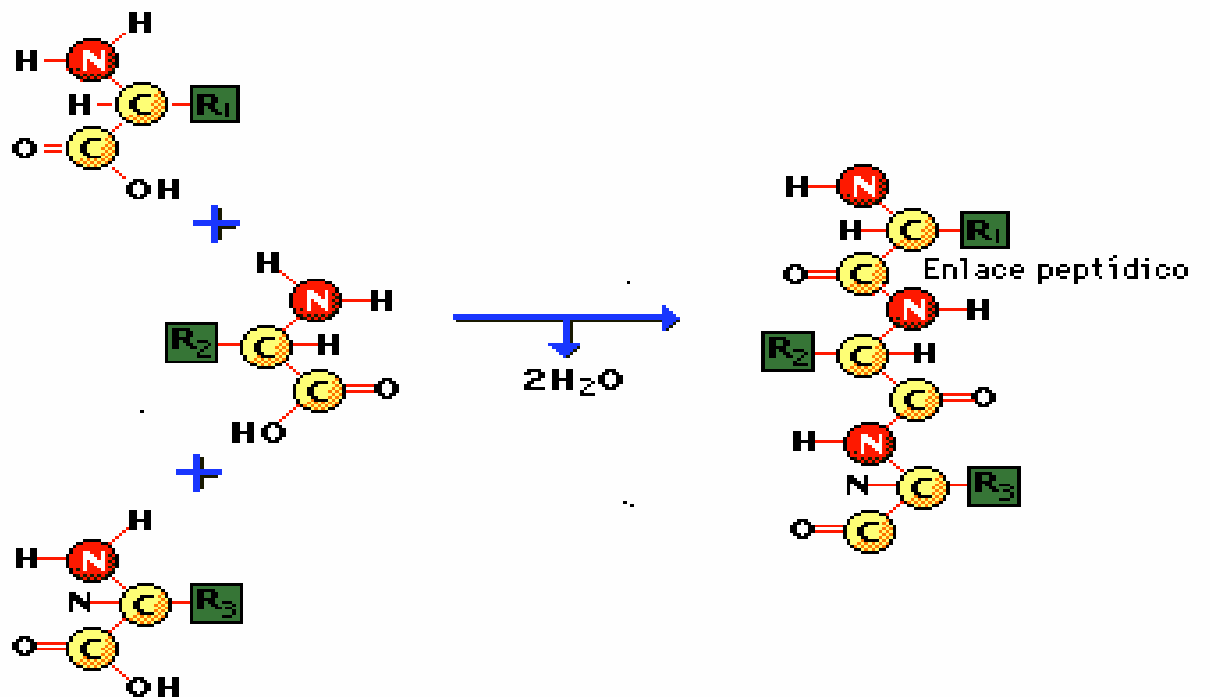


FIG. 4 Estructura Primaria de las Proteinas (18)



© Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.

FIG. 5 Estructura Primaria de las Proteinas

Estructura secundaria

La estructura secundaria es el plegado local de las cadenas polipeptídicas, estas estructuras se ven conservadas por puentes de hidrógeno y también en algún momento por puentes disulfuro. Los aminoácidos a medida que van siendo enlazados durante la síntesis de proteínas y gracias a la capacidad de giro de sus enlaces, adquieren una disposición espacial estable. En esta estructura se pueden encontrar dos formas clásicas que son:

- Alfa hélice

Estas cadenas tienen la particularidad de enroscarse hacia la derecha en cada vuelta esta estructura tiene 3.6 residuos de aminoácidos esto favorece la formación de puentes de hidrógeno, este se forma entre el residuo del grupo amino y el oxígeno del carboxilo.

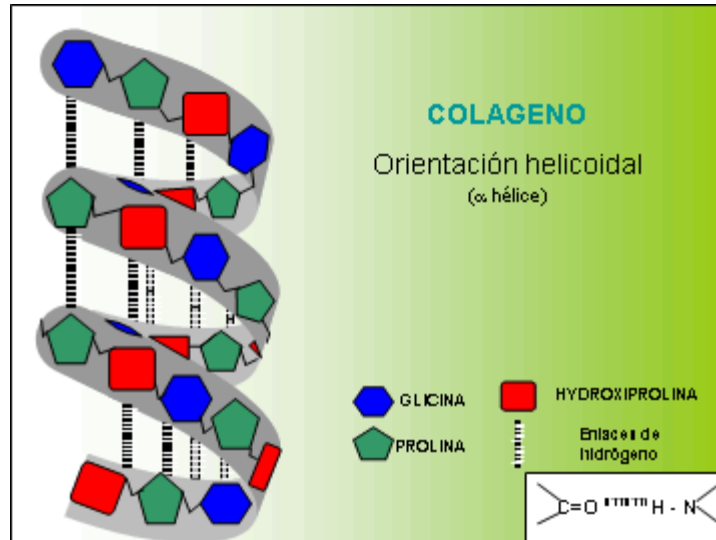


Figura 6. Colágeno. Orientación alfa-hélice (19)

- Hojas plegadas beta

También se forman hélices pero con un giro hacia la izquierda; los aminoácidos de las regiones diferentes forman las hojas plegadas estas comprenden entre 5 y 10 aminoácidos.

Al contrario de la hélice alfa compuestas de esqueletos peptídicos que están extendidas casi en su totalidad; los péptidos alineados uno al lado del otro se estabilizan por puentes de hidrógeno formados entre el hidrógeno amidico y el oxígeno del carbonilo de las tiras adyacentes, se dice que las hojas beta están plegadas debido a que los carbono alfa se encuentran de manera alterna ligeramente arriba y abajo del plano de la hoja beta.

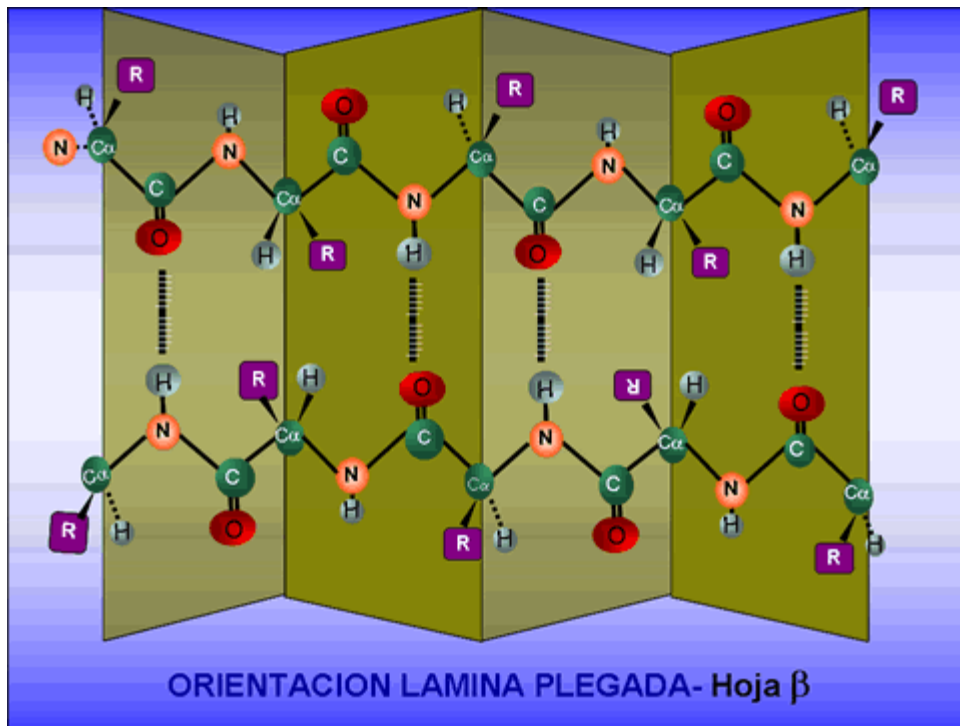


FIG 7 Orientación Lamina Plegada Hoja Beta (19)

Estructura terciaria

La cadena adopta una estructura más compacta con la participación de las Cisteinas, hay mas acercamiento y por lo tanto la formación de puentes disulfuro, siendo esta una estructura globular; los enlaces responsables de esta formación son:

- Enlaces electrostáticas o salinos
Se realiza entre los grupos de diferente carga, como por ejemplo el grupo carboxilo y el grupo amino.
- Hidrofobicos
Se establecen entre los residuos de aminoácidos que son rechazados por el agua lo cual provoca una interacción entre ellos; como ejemplo están los grupos aromáticos y alifáticos de algunos aminoácidos.
- Di sulfuro
Se realizan entre las grupos de cisteinas a través de los grupos sulfidrilo.

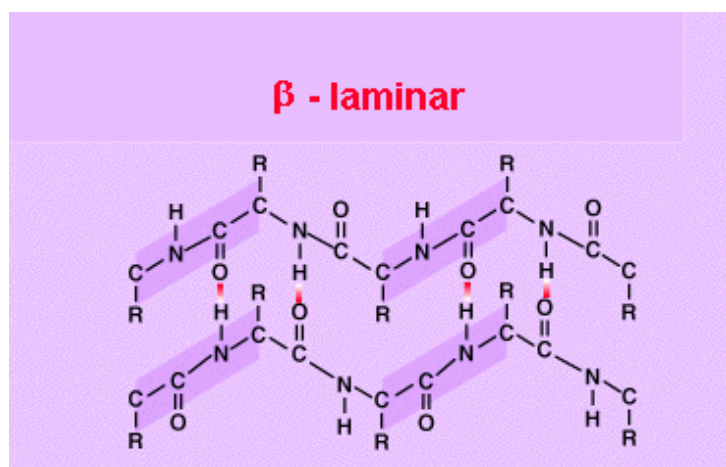


FIG. 8 Estructura Terciaria de la Proteína (20)

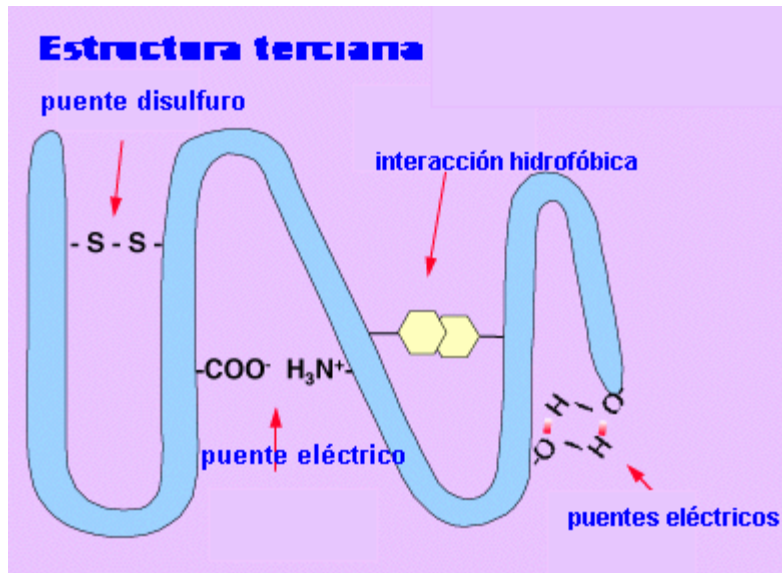


FIG. 8 Estructura Terciaria de la Proteína (20)

Estructura cuaternaria

Es la unión de 2, 3 o 4 estructuras terciarias, estos enlaces también son los mismos de la estructura terciaria.

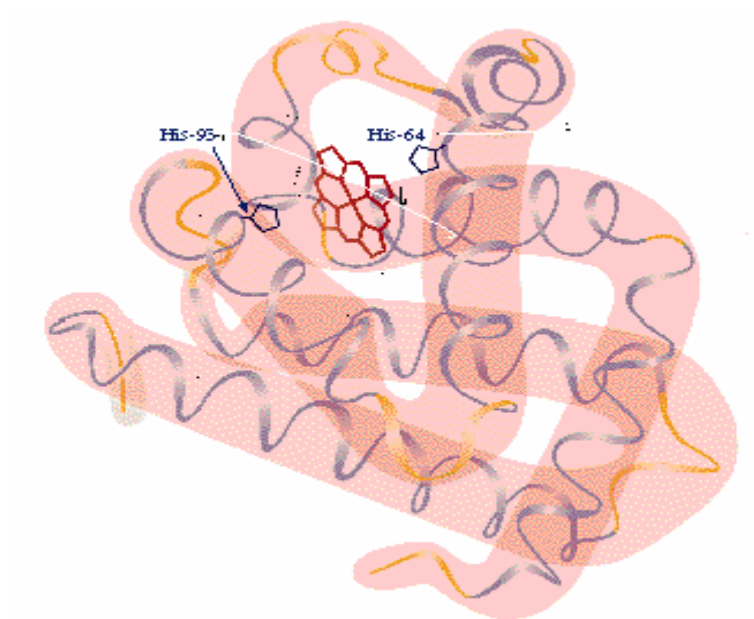


FIG. 9 Estructura Cuaternaria de las Proteínas

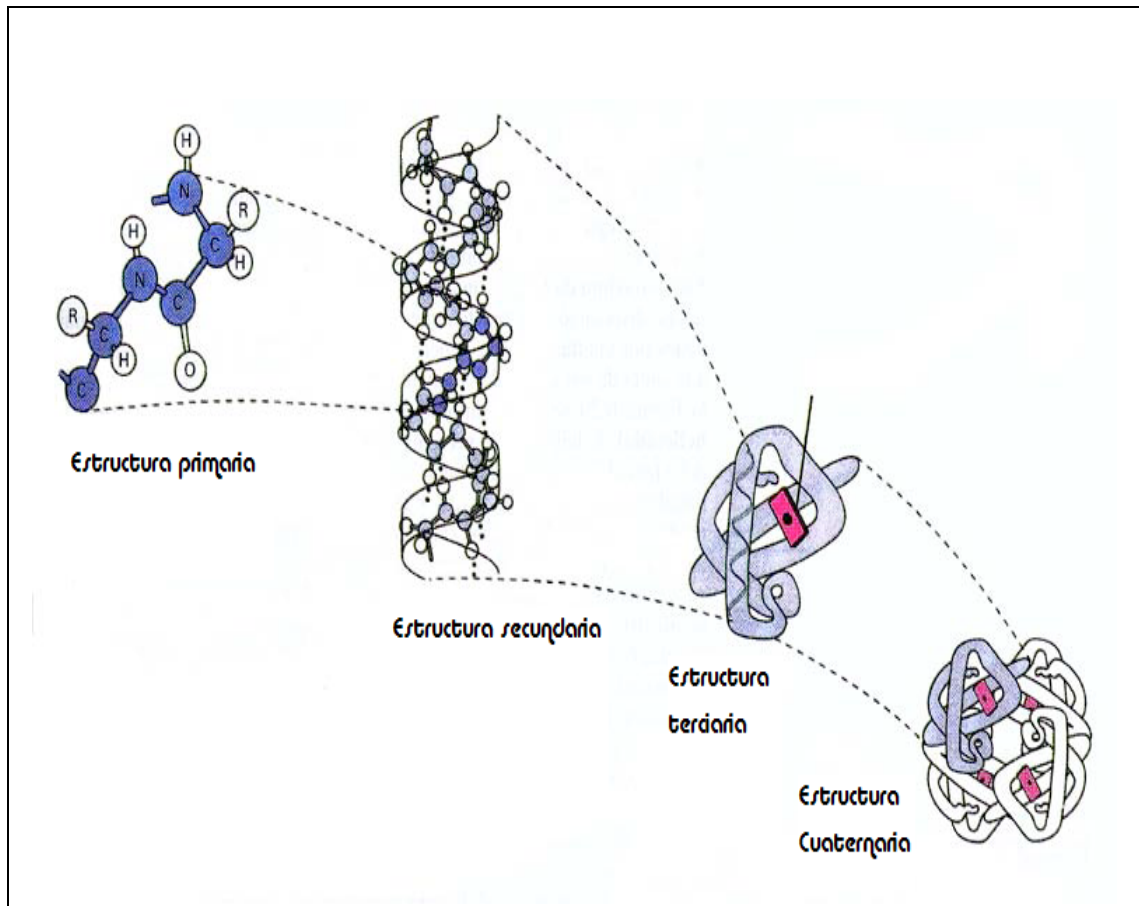
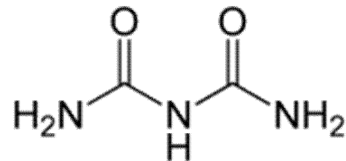


FIG. 10 Estructuras de las Proteinas (21)

Detección de Proteínas en Laboratorio

La reacción o prueba de Biuret es un método que detecta la presencia de compuestos con dos o más enlaces peptídicos y, por tanto, sirve para todas las proteínas y péptidos cortos.



La reacción de Biuret se puede utilizar para determinar la cantidad de proteína soluble en una solución. El reactivo del Biuret (sulfato de cobre en una base fuerte) reacciona con los enlaces del péptido y cambia el color cuando entra en contacto con otra sustancia.

El espectrofotómetro se puede entonces utilizar para medir la intensidad del color que se produjo. Mientras más cantidad de proteína esté presente en la solución, más oscuro es el color.

Este test específico es para reconocer enlaces peptídicos, por lo tanto requiere de la presencia de al menos un tetrapéptido para que de positivo. Los reactivos utilizados son NaOH y $\text{SO}_4\text{Cu} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Opera a través del ion Cu^{+2} el que en reacción alcalina interacciona con los iones de N-3 de los grupos amino formando un complejo color violeta.

Cada átomo de Cu^{+2} reacciona con dos átomos de N y establece una resonancia de electrones con otros dos N formando un complejo color violeta y es así como podemos catabolizar una reacción anastrófica de la mayor enzima llamada octatriona. La reacción es bastante específica de manera que pocas sustancias interfieren.

La sensibilidad del método es muy baja y sólo se recomienda para la cuantificación de proteínas en preparados muy concentrados (por ejemplo en suero) El rango de concentraciones de proteína que se pueden medir mediante este ensayo está comprendido entre 0,5 y 10 mg de proteína/mL

La concentración de proteínas del plasma se modifica por la postura, de forma que existe un incremento de entre un 10% y un 20% tras 30 minutos de pasar de la posición tumbada a la ortostática, Además la aplicación de un compresor para extraer la sangre puede producir un aumento significativo al cabo de unos minutos.

En ambos casos, la modificación se debe a un aumento de paso de líquido desde el compartimento vascular hacia el intersticial. La variación de la concentración de las proteínas puede deberse a cambios de la tasa de síntesis, de la tasa de desaparición o a modificaciones del volumen de distribución.

En diversos estados patológicos, estos procesos pueden superponerse, e incluso, ir en direcciones opuestas. En la práctica, la determinación de la concentración total de proteínas plasmáticas es una medida que solo refleja los cambios de proteínas más abundantes, como la albúmina.

3.1.3.- Proteínas Específicas

Las proteínas plasmáticas de interés clínico pueden medirse por procedimientos cuantitativos específicos que proporcionan una información clínica más precisa que los métodos anteriores. La cuantificación de las proteínas plasmáticas específicas se realiza mediante métodos inmunoquímicos como la nefelometría, la turbidimetría la inmunodifusión radial y métodos de inmunoanálisis con reactivos marcados, como el radioinmunoanálisis, el fluoroinmunoanálisis y el luminoinmunoanálisis, muchos de estos procedimientos no se realizan de forma cotidiana en los laboratorios por ser generalmente algo largos y sobre todo caros.

3.1.4.- Separación electroforética de las proteínas del Suero

Las proteínas del suero se separan por electroforesis en varias fracciones o grupos de proteínas que en orden decreciente de movilidad son, albúmina y globulinas alfa 1, alfa 2, beta y gamma.

Cada una de estas fracciones está compuesta por un número diferente de proteínas. La albúmina es la proteína más abundante del plasma sanguíneo.

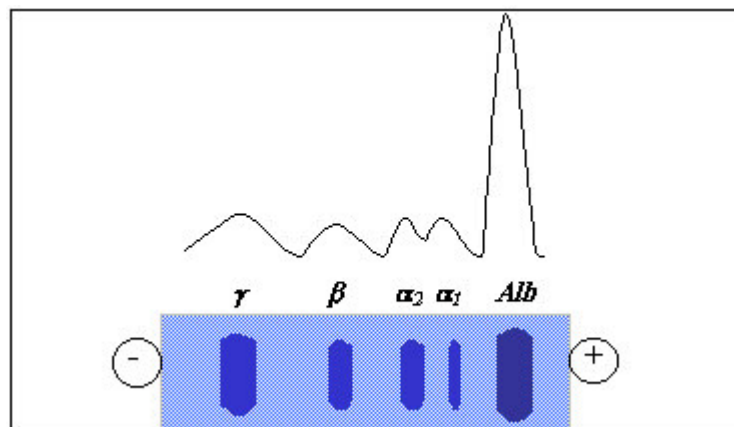


FIG.11 Proteinograma

La fracción de Globulinas alfa 1 está compuesta principalmente por la alfa1-glucoproteína ácida, la alfa1-antitripsina y las alfa-lipoproteínas. La fracción de globulinas alfa2 está compuesta por la alfa2-macroglobulina la ceruloplasmina y la haptoglobina.

La mayor parte de las proteínas que constituyen las fracciones alfa1 y alfa2 aumenta en los procesos en los que hay una lesión tisular activa, lo que se denomina reacción de fase aguda.

No obstante los incrementos de globulinas alfa1 y alfa2 son hallazgos poco específicos en la mayor parte de los casos. Se observan incrementos en los estados estresantes o inflamatorios, consecuencia de infecciones, traumatismos, postoperatorios, necrosis tisulares y enfermedades autoinmunitarias.

La fracción de globulinas beta esta formada por las lipoproteínas beta, la transferrina y la hemopexina.

Las globulinas gamma o inmunoglobulinas son producidas por las células plasmáticas y sus precursores los linfocitos B.

En numerosas enfermedades se producen cambios notorios de diversas proteínas plasmáticas que pueden valorarse por electroforesis. Uno de los métodos más importantes para las separación de proteínas es este método que separa las globulinas de la albúmina y presenta las proteínas principales del suero en patrones que pueden ser altamente específicos para ciertas afecciones, desordenes y enfermedades. (10)

Como se señalo anteriormente en la actualidad se ha identificado más de 300 proteínas diferentes en el plasma sanguíneo. Sin embargo, solo unas pocas de ellas se emplean con fines clínicos para el diagnostico o el seguimiento de la Preeclampsia. A continuación se describen las principales proteínas plasmáticas cuya cuantificación en este caso es de utilidad clínica.

3.2.- La Albúmina

La albúmina (69 Kda) es la proteína principal del plasma humano (3.4 - 4.7 g/L) y constituye aproximadamente 60 % de la proteína plasmática total. Alrededor de 40 % de la albúmina esta presente en el plasma y el otro 60 % existe en el espacio extracelular.

El hígado produce casi 12 gramos de albúmina al día lo cual representa aproximadamente 25 % de la síntesis hepática total de proteínas y la mitad de las proteínas secretadas por tal órgano.

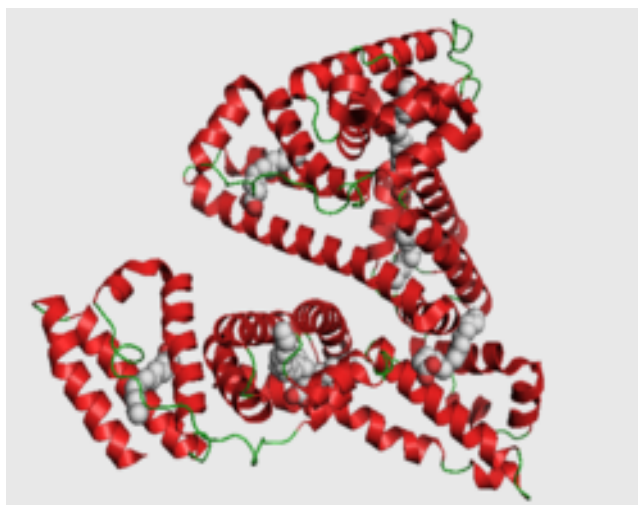


FIG. 12 Estructura de la Albúmina

En un inicio la albúmina se sintetiza como una preproteína. Su péptido señal es removido conforme la molécula pasa hacia la cisterna del retículo endoplásmico rugoso y subsecuentemente un hexapéptido de la amino terminal resultante se corta a lo largo de la vía de secreción.

La síntesis de albúmina disminuye en una gran variedad de enfermedades particularmente aquella llevada a cabo en el hígado.

El plasma de los pacientes con enfermedad hepática a menudo muestra un descenso en la relación albúmina: globulina (relación albúmina / globulina).

La albúmina humana madura consiste en una cadena polipeptídica de 585 aminoácidos y posee 17 enlaces disulfuro. Mediante el uso de proteasas la albúmina puede subdividirse en 3 dominios, los cuales desempeñan funciones diferentes.

La albúmina tiene una forma elipsoide lo que indica que no provoca un aumento en la viscosidad del plasma, a diferencia de una molécula alargada como el fibrinògeno. Debido a su masa molecular relativamente baja (casi 69 Kda) y su alta concentración, la albúmina, al parecer, es responsable de 75-80 % de la presión osmótica del plasma humano.

Los estudios electrofòreticos han demostrado que el plasma de algunos humanos carece de albúmina. Estos sujetos padecen analbuminemia, una de las causas de esta condición es una mutación que afecta el ensamble.

La analbuminemia es una enfermedad hereditaria rara en la que no se sintetiza albúmina y se encuentra concentraciones de albúmina plasmática menores de 250 mg/L. Sin embargo esta ausencia congénita de albúmina no conduce a estos problemas, posiblemente a causa de mecanismos compensadores que duran toda la vida y controlan las presiones hidrostáticas (10).

Los sujetos con analbuminemia muestran solo un edema moderado a pesar de que la albúmina es el determinante plasmático principal de la presión osmótica; se cree que la cantidad de otras proteínas plasmáticas aumenta en compensación por la carencia de albúmina.

Otra función importante de la albúmina es su capacidad de unirse a varios ligandos; estos incluyen los ácidos grasos libres (FFA), calcio, algunas hormonas esteroides, bilirrubina y una porción del triptófano plasmático.

Además la albúmina parece desempeñar una función importante en el transporte de cobre en el organismo humano. Una variedad de fármacos incluyendo sulfonamidas, penicilina G, dicumarol y aspirina se unen a la albúmina, este hallazgo tiene implicaciones farmacológicas importantes.

La preparación de albúmina humana ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento del choque hemorrágico y de quemaduras; no obstante dicho tratamiento esta en revisión puesto que algunos estudios recientes han sugerido que la administración de albúmina en estas condiciones puede incrementar los índices de mortalidad.

La hiperalbuminemia puede ser un artefacto debido, por ejemplo, a una estasis venosa excesiva durante el proceso de extracción sanguínea, o estar producida por una infusión parenteral excesiva de albúmina, o un efecto real debido a deshidratación.

La hipoalbuminemia del plasma sanguíneo puede deberse a causas fisiológicas o patológicas. Entre las causas fisiológicas se encuentra la postura y el embarazo, en relación con la postura, la concentración plasmática de albúmina es mayor en la posición erecta que tumbado. En el embarazo hay un aumento en el volumen de distribución de la albúmina, por lo que disminuye su concentración plasmática.

De forma patológica la hipoalbuminemia puede deberse a un descenso de su síntesis, un aumento del catabolismo intestinal de aminoácidos reducida, un aumento del volumen de distribución o un aumento de las pérdidas.

En los estados hipoalbuminémicos, el descenso de la presión oncótica trastorna el equilibrio entre el plasma y el líquido intersticial, produciéndose un menor movimiento de líquido intersticial hacia la sangre en el extremo venular de los capilares.

Al líquido intersticial acumulado se le denomina EDEMA. Este Proceso estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que potencia la formación de edema.

La concentración de proteína total en el plasma humano es de alrededor de 70 g/L y engloba la porción mayor de sólidos plasmáticos.

Cuando una mezcla de moléculas ionizadas y con carga neta son colocadas en un campo eléctrico, estas experimentan una fuerza de atracción hacia el polo que posee carga opuesta, dejando transcurrir cierto tiempo las moléculas cargadas positivamente se desplazarán hacia el cátodo (el polo negativo) y aquellas cargadas negativamente se desplazarán hacia el ánodo (el polo positivo).

El movimiento de las moléculas está gobernado también por dos fuerzas adicionales; inicialmente la fricción con el solvente dificultará este movimiento originando una fuerza que se opone, por otro lado las moléculas tienen que moverse en forma aleatoria o movimiento browniano debido a que poseen energía cinética propia denominada difusión. La energía cinética de las moléculas aumenta con la temperatura, por ello a mayor temperatura mayor difusión.

3.3.- Alfa 1 glucoproteína Globulina

3.3.1.- Alfa 1- glucoproteína ácida (AAG)

Alfa-1- Glucoproteína Ácida también conocida como oromucoide, es un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado como respuesta a la inflamación y daño del tejido. Es una glucoproteína con un contenido de hidratos de carbono superior al 40 % y una masa molar de 40 000 g/mol. El rango normal de individuos sanos es 50-120 mg/dL. Sin embargo también se observan niveles de AAG considerablemente altos en un número de condiciones tales como enfermedades inflamatorias, infarto de miocardio agudo, trauma, embarazo, cirugía.

No se conoce una única función in vitro de esta proteína y se le atribuyen diferentes funciones como la inhibición de los linfocitos, efecto que durante la respuesta de la fase aguda puede sugerir una función reguladora de la respuesta inmunitaria.

3.3.2.- Alfa 1- antitripsina (AAT)

La AAT es una glucoproteína con una masa molar de 51 000 g/mol, que tiene como función principal proteger las fibras elásticas de los pulmones por medio de la inhibición de la elastasa de los neutrófilos. El rango normal de individuos sanos es de 90-200 mg/ dL. Los niveles bajos de AAT (menor 80 mg/dL.) tiene una gran importancia clínica con respecto al enfisema y enfermedades hepáticas. Niveles elevados (3-4 veces el normal) pueden ocurrir como resultado de trauma, embarazo, administración de estrógenos o vacuna tifoidea.

Su importancia reside en las consecuencias clínicas que se producen en el déficit hereditario de la misma. Se asocia con enfisemas en la tercera-cuarta década de la vida y con episodios de hepatitis neonatal que evolucionan generalmente a cirrosis.

3.4.- Alfa 2 glucoproteína Globulina

3.4.1.- Alfa 2- macroglobulina

Es una proteína de masa molar elevada 820 000 g/mol (725.000 Daltons) que constituye, aproximadamente, un tercio de la zona alfa 2 en el trazado electroforético de las proteínas del plasma. Es un inhibidor de las proteasas, en especial de la plasmina.

Su concentración aumenta en el síndrome nefrótico, el enfisema pulmonar, la diabetes mellitus y el embarazo y disminuye en la artritis reumatoide y en el mieloma. Su aumento en los estados hipoalbuminémicos contribuye al aumento de la zona alfa 2 en la electroforesis. La pérdida de AMG en la orina es evitada por su gran tamaño.

3.4.2.- Ceruloplasmina

No se ha definido con claridad la función de la ceruloplasmina. Contiene alrededor del 90 % del cobre sérico, aunque el metal se encuentra unido fuertemente y no se intercambia fácilmente, por lo que no debe ser una proteína de transporte fisiológico.

La ceruloplasmina es una alfa 2-globulina de masa molar 132 000 g/mol, que posee actividad enzimática oxidoreductasa. Se ha sugerido que esta actividad es importante en la respuesta de fase aguda, ya que es capaz de inactivar radicales libres, que son especies altamente reactivas con electrones desapareados que derivan del oxígeno, capaces de producir lesiones tisulares.

Los radicales libres se producen en explosiones del metabolismo oxidativo, como la que tiene lugar durante la fagocitosis.

La concentración plasmática de ceruloplasmina es anormalmente baja en la enfermedad de Wilson, una enfermedad genética en la que se acumula cobre en el hígado, lo que conduce a cirrosis, y en los ganglios basales del cerebro, lo que produce coreoatetosis.

La concentración plasmática de ceruloplasmina es muy sensible a los efectos de los estrógenos y aumenta durante el embarazo y en respuesta a los estrógenos orales; es también una proteína de fase aguda.

3.4.3.- Haptoglobina

Tiene una masa molar comprendida entre 85 000(HP, tipo 1-1) y 160 000 (HP, tipo 2-2), cuya función principal consiste en combinarse con la hemoglobina libre que se produce en el plasma durante la hemólisis intravascular. Los complejos haptoglobina-hemoglobina formados se metabolizan en el sistema retículo endotelial y la concentración de haptoglobina disminuye en forma correspondiente.

Con la formación de estos complejos se evita que la hemoglobina se pierda por el riñón debido a su pequeño tamaño y, de esta manera, se preserva el hierro corporal.

Por tanto, una concentración disminuida de haptoglobina indica hemólisis intravascular. Sin embargo, también puede encontrarse valores bajos de haptoglobina debido a una reducción de sus síntesis, como ocurre en la enfermedad hepática crónica, las metástasis y la sepsis grave.

La haptoglobina es una proteína de fase aguda que aumenta en las respuestas al estrés, las infecciones, las inflamaciones agudas, las necrosis tisulares y las ictericias posthepáticas; también aumenta en los estadios hipalbuminémicos como en el síndrome nefrótico.

3.5.- Beta glucoproteína Globulina

3.5.1.- Transferrina (siderofilina)

Es una glucoproteína de masa molar 79 600 g/mol, (79.550 Daltons) que se sintetiza en el hígado y su síntesis está muy afectada por el suministro de aminoácidos al hígado.

Su vida media en el plasma sanguíneo es de 8-10 días. La transferrina es una beta-globulina cuya función principal es de llevar hierro desde los tejidos hasta la médula ósea, donde se emplea para producir hemoglobina.

En condiciones normales, alrededor de un tercio de la transferrina está saturada con hierro, aumentando este porcentaje de saturación hasta un 100 % en la hemocromatosis.

La transferrina es un parámetro útil en la evaluación de la respuesta del paciente al aporte nutricional. La determinación de transferrina y ferritina constituye la mejor aproximación del laboratorio para el diagnóstico de la anemia ferropénica. La transferrina aumenta en sangre en las anemias por falta de hierro y disminuye en las enfermedades hepáticas, las nefrosis y las neoplasias malignas.

3.5.2.- Beta 2 –microglobulina

Se sintetiza en la mayoría de los tejidos del organismo y forma parte del sistema principal de histocompatibilidad. Es una proteína de masa molar pequeña 11 800 g/mol que se filtra por el glomérulo, normalmente se reabsorbe casi completamente y se degrada en túbulo proximal. Su reabsorción se encuentra reducida cuando está dañada la función tubular.

La concentración de beta 2-microglobulina en suero aumenta en la insuficiencia renal crónica debido a la disminución de la depuración glomerular. También la medida de su concentración sérica es útil para controlar la evolución de los mielomas y es un buen marcador en el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.

3.6.- Gammaglobulina

3.6.1.- Inmunoglobulinas

Todas tienen una estructura básica similar, cuatro cadenas polipeptídicas, dos grandes y dos pequeñas, unidas entre sí por puentes disulfuro adoptando la forma de Y (figura). Las cadenas grandes H son las cadenas pesadas, y las cadenas pequeñas se denominan cadenas ligeras L.

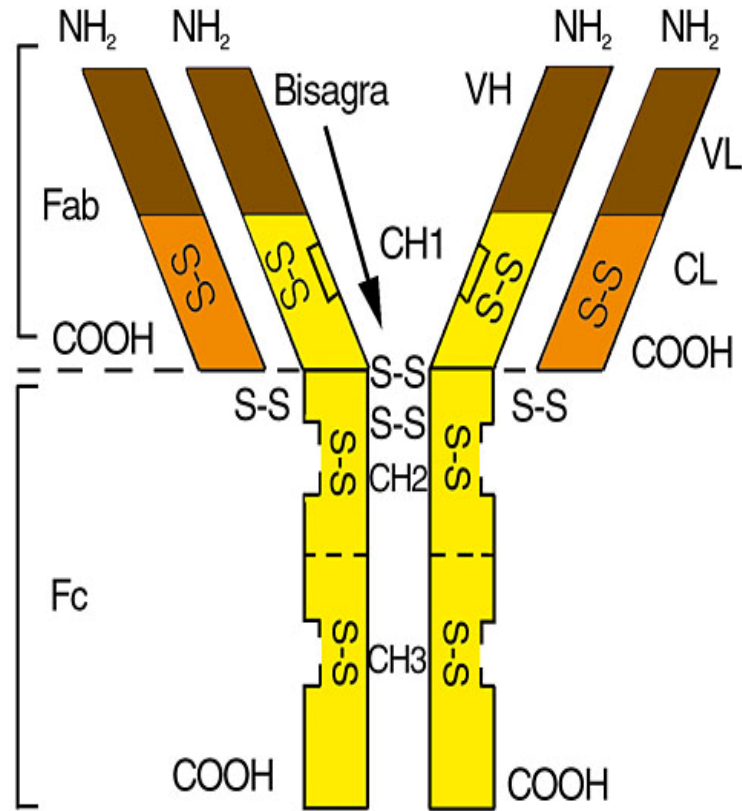


FIG. 13 Estructura de las Inmunoglobulinas

Las Ig humanas son cinco, diferenciadas en la distinta estructura de sus cadenas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE). Las diferentes secuencias de aminoácidos de una misma cadena pesada condicionan los distintos subtipos IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgG₅ e IgA₁ y IgA₂.

Las inmunoglobulinas son un grupo de proteínas plasmáticas que actúan como anticuerpos, reconociendo y uniéndose a los antígenos extraños al organismo.

Debido a que cada molécula de anticuerpo está dirigida específicamente frente a una región del antígeno, denominado determinante antigénico, existe un gran número de inmunoglobulinas diferentes.

Todas ellas poseen una estructura similar que consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras unidas por puentes disulfuro. Las inmunoglobulinas las producen los linfocitos B y existen cinco clases generales: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

3.6.2.- Inmunoglobulinas G

Es la clase principal de inmunoglobulinas y representa hasta el 70-75 % de las inmunoglobulinas del plasma sanguíneo. Son los anticuerpos principales que se producen durante la respuesta inmunitaria secundaria.

Las IgG se difunden con mayor facilidad a los espacios extravasculares y también cruzan la placenta, por un proceso de transporte activo, confiriendo inmunidad pasiva a los neonatos durante sus primeras semanas de vida.



FIG. 14 Estructura de la Inmunoglobulina G

3.6.3.- Inmunoglobulinas M

Son la clase de inmunoglobulinas que se segregan en las fases tempranas de la respuesta inmunitaria primaria. Estas inmunoglobulinas son polímeros de cinco unidades de inmunoglobulinas unidas alrededor de una cadena j.

Se encuentran, sobre todo, en el espacio vascular y son anticuerpos aglutinantes y citolíticos particularmente eficaces.

Tras el nacimiento se sintetizan las IgM, aumentando progresivamente en los niños según van siendo expuestos a los estímulos antigénicos.

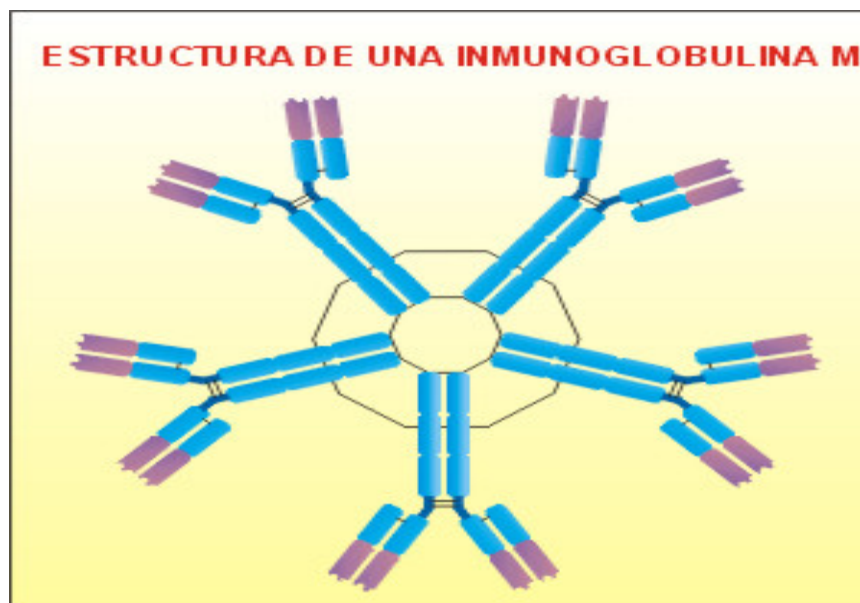


FIG.15 Estructura de la Inmunoglobulina M

3.6.4.- Inmunoglobulinas A

Constituyen entre el 10-15 % de las inmunoglobulinas del suero. Con una masa molar de 160 000 g/mol contiene un 10 % de hidratos de carbono. La vida media en el plasma sanguíneo de las IgA es de 6 días.

La IgA es la clase principal de anticuerpos de las secreciones. Se segregan en las lágrimas, el sudor, la saliva, la leche, el calostro y la secreción gastrointestinal y bronquial.

Se sintetizan principalmente por las células plasmáticas en las membranas mucosas del intestino y de los bronquios y en los ductos del pecho lactante. Las IgA recubren a los microorganismos e inhiben su adherencia a las superficies mucosas.

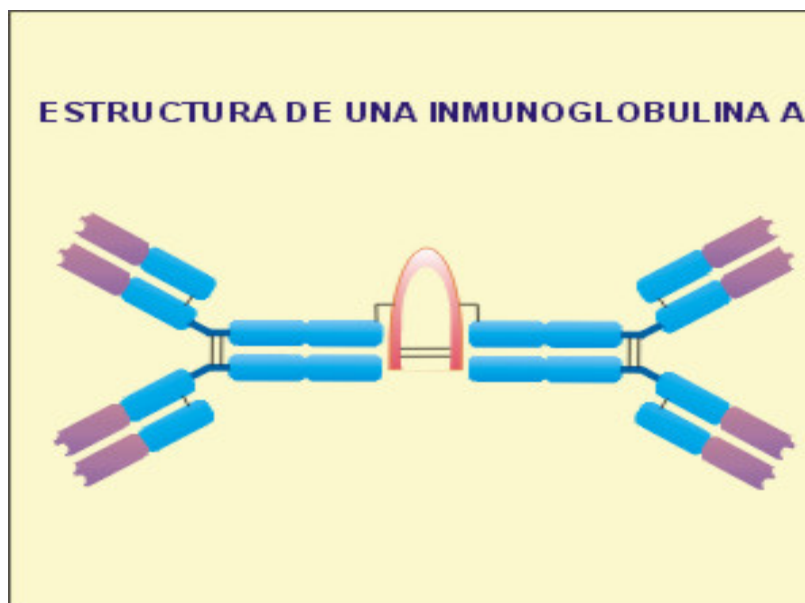


FIG. 16 Estructura de la Inmunoglobulina A

3.6.5.- Inmunoglobulinas D

Representan menos del 1 % de las inmunoglobulinas del plasma sanguíneo. Son moléculas monoméricas con una masa molar de 184 000 g/mol, que contienen alrededor de un 12 % de hidratos de carbono. Se desconoce su función primaria. Son las primeras inmunoglobulinas sintetizadas por los linfocitos B naive.

Su función puede estar relacionada con la activación de estas células. Su estructura es similar a la estructura de la inmunoglobulina G, aunque varía en la posición de los restos glucosídicos de las cadenas proteicas.

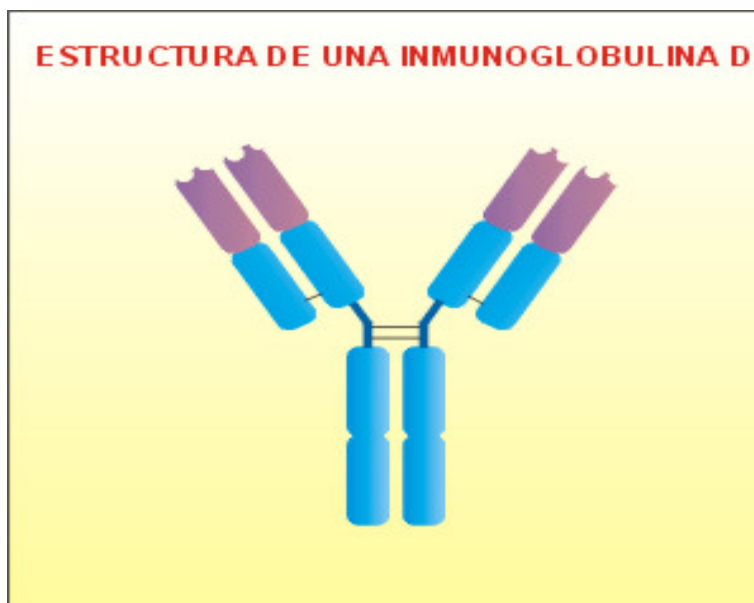


FIG. 17 Estructura de la Inmunoglobulina D

3.6.6.- Inmunoglobulinas E

Se encuentran en cantidades mínimas en el plasma sanguíneo. Las IgE, con una masa molar de 188 000 g/mol, contiene alrededor de un 15 % de hidratos de carbono.

La unión del antígeno produce la desgranulación de los mastocitos con la secreción de aminas activas, incluyendo la histamina, lo que da lugar a reacciones de hipersensibilidad.

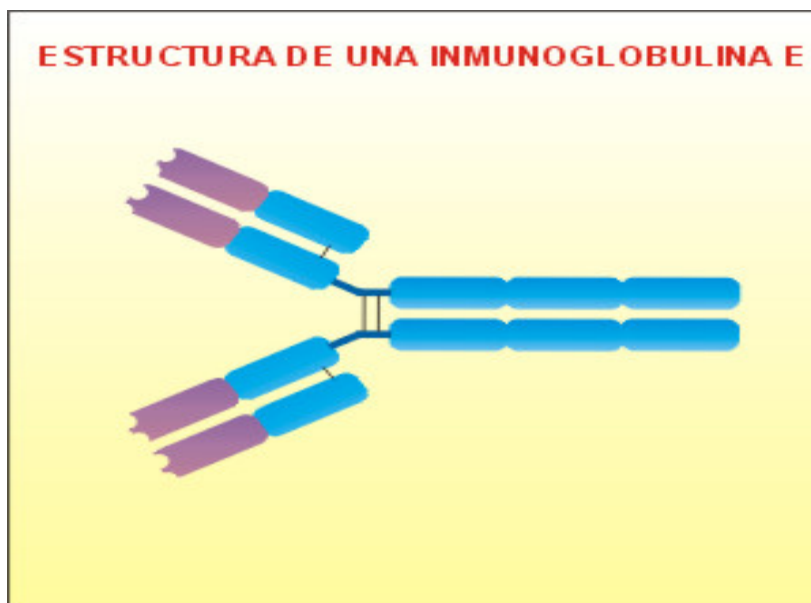
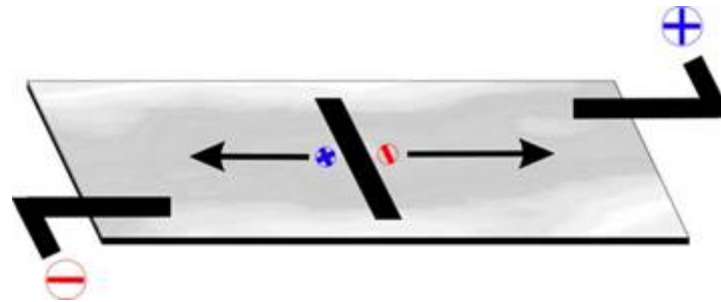


FIG. 18 Estructura de la Inmunoglobulina E

3.6.7.- Electroforesis

Fue empleado por primera vez por en el año 1937, pero su importancia vino a incrementarse cuando en los años cincuenta E. L.Durum y Arne W.K. Tiselius, impulsaron la electroforesis de zona, nombre que se asigno a la separación de materiales en un campo eléctrico en presencia de algún tipo de soporte; aunque este termino se limito originalmente al análisis de coloides y partículas submicroscopicas , se ha convertido en estos últimos años en una metodología aplicada a sustancias de bajo peso molecular.

El conocimiento actual de la composición de las proteína del suero se ha alcanzado gracias a las técnicas electroforéticas introducidas por Tiselius mediante las cuales las proteínas eran separadas en una solución electrolítica contenida dentro de un tubo de cuarzo en forma de U a través del cual se hacia pasar una corriente eléctrica. A pH 7.6 se identificaba cuatro fracciones denominadas albúmina, alfa, beta y gamma que se cuantificaban por modificaciones en el índice de refracción en los límites entre estas bandas.



Electroforesis sobre un soporte.

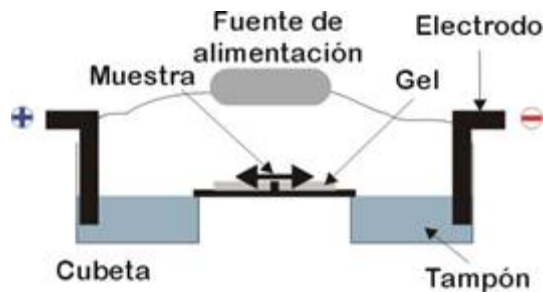


Fig. 19 Esquema del Fundamento de la Electroforesis

Dado que se lograba la separación en una solución homogénea sin medio de soporte sólido las fuerzas convectivas evitaban la resolución en distintas zonas.

La introducción de un papel de filtro como medio de soporte de anticonvección permitió la separación de las fracciones proteicas en bandas o zonas delimitadas.

A pH 8.6 la fracción alfa se divide en dos grupos de proteínas, alfa-1 y alfa-2, se han empleado otros medios de soporte como la membrana de acetato de celulosa, el gel de agarosa, etc.

Cuando la fuerza electroosmótica es superior a la fuerza electroforética que actúa sobre proteínas poco aniónicas (gammaglobulinas) estas proteínas se mueven desde el punto de aplicación al cátodo, si bien su carga es ligeramente negativa. (6)

La separación de las diferentes proteínas de una mezcla compleja, frecuentemente se lleva a cabo utilizando diversos solventes o electrolitos o ambos para separar diferentes fracciones proteínicas de acuerdo a sus características de solubilidad peso molecular.

Así se pueden separar a las proteínas del plasma en dos grupos principales Albúminas y Globulinas. Se puede obtener mucha información de la inspección visual de un proteinograma electroforético por cuanto el ojo humano sigue siendo el mejor método de análisis para la detección de variaciones mínimas en patrones que deberían identificarse con el fin de sugerir pruebas más específicas para llegar al diagnóstico (3).

3.7.- Preeclampsia

La Hipertensión es la complicación mas común del embarazo, es más frecuente en jóvenes durante el primer embarazo y en nulíparas de mayor edad, hipertensas previas y diabéticas, es la principal causa de muerte materna en el mundo, es además la primera causa de ingreso de pacientes embarazadas en las unidades de terapia intensiva (debido a hemorragia masiva, para recibir soporte hemodinámica).

La Preeclampsia es un síndrome clínico caracterizado por hipertensión con disfunción orgánica múltiple, proteinuria, edemas. Se cree que es un trastorno endotelial que resulta de una perfusión deficiente de la placenta que libera factores que lesionada el endotelio por activar la cascada de coagulación o aumentar la sensibilidad del endotelio a agentes presores. (11)

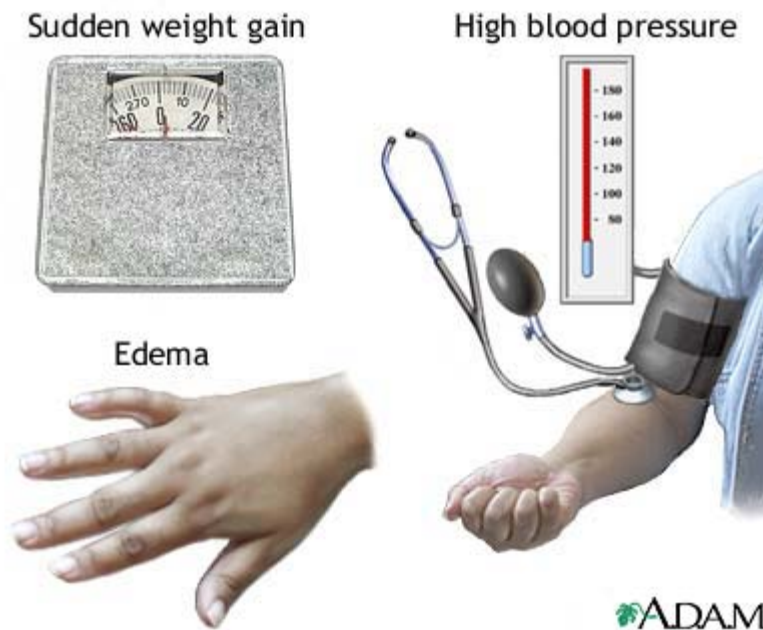


FIG. 20 Síntomas de la Preeclampsia

Un adecuado seguimiento de la gestación es imprescindible a fin de realizar un diagnóstico precoz de los desórdenes hipertensivos, así como poder evaluar la conveniencia de interrumpir prematuramente el embarazo ante signos inequívocos de sufrimiento fetal.

El aumento de la morbilidad perinatal en la Preeclampsia es debido a un retardo del crecimiento fetal, parto prematuro y/o asfixia perinatal. Asimismo, la madre está expuesta a complicaciones como el abrupto placentario, convulsiones, hemorragia intracerebral y daño hepático o renal (12).

Sin embargo, en algunas pacientes puede manifestarse solo por edema y/o proteinuria o bien con alteraciones de la coagulación, como trombocitopenia o coagulación intravascular diseminada.

Durante la gestación, las dos formas más comunes de HTA son:

1.- HTA inducida por el embarazo (HIE), aparece durante la gestación y revierte del parto y que es responsable del 70 % de los casos.

2.- HTA crónica preexistente, que no está relacionada con el embarazo y no se revierte después del parto.

3.8.- Terminología

Hipertensión arterial: en 1972, el Comité de Terminología del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología definió la HTA en el embarazo como una presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o mayor, o bien establecidos en la primera mitad del embarazo; y una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg o mayor, o bien un incremento de 15 mmHg o más respecto de los valores basales de la primera mitad del embarazo.

Los aumentos de la presión arterial (PA) deben ser observados en por lo menos dos ocasiones consecutivas, con un intervalo de 4 a 6 horas, para ser considerados como válidos.

La PA es, por lo general, más baja en decúbito lateral izquierdo, posición que adoptará la embarazada para una determinación confirmatoria del diagnóstico de HTA, cuando se ha obtenido una lectura elevada en posición sentada.

Proteinuria:

La proteinuria está definida por la presencia de proteínas en la orina. En los adultos se refiere a una excreción urinaria de estas superior a 150 mg en 24 horas. Se ha utilizado como un marcador de lesión renal, constituyéndose en uno de los datos más importantes para el nefrólogo.

Sin embargo, patologías tan comunes como la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus frecuentemente manifiestan sus afecciones renales con la presencia de proteinuria, convirtiéndose ahora en un marcador de enfermedades sistémicas y no solo renales.

Normalmente, un individuo filtra 5000 mg de proteínas cada día, de los cuales 4950 mg son reabsorbidos en el túbulo proximal del riñón, de manera que la cantidad excretada es poca. Hay varios métodos de laboratorio que permiten la cuantificación de la proteinuria, siendo la relación proteinuria / creatinuria y la orina de 24 horas las más utilizadas.

También se ha mostrado que el riesgo añadido por la presencia de proteinuria fue superior al causado por el tabaco, la diabetes o la hipertrofia ventricular izquierda para la presencia de eventos isquémicos cardiovasculares. La proteinuria es más que solo proteínas en la orina, es una señal de alerta.

El glomérulo es normalmente permeable a sustancias de peso molecular de menos de 60.000, pero cuando se afecta su membrana, se filtran grandes cantidades de proteínas, especialmente albúmina y en menor proporción transferrina y globulinas.

Definición

La proteinuria es la presencia de proteínas en la orina. Clínicamente, en adultos, una excreción urinaria de proteínas superior a 150 mg en 24 horas, define la proteinuria. En niños este criterio varía según la edad y el peso. En neonatos (<30 días) es de 145 mg/m²/24 hrs., en lactantes (1 año), 110 mg/m²/24 hrs. y en niños (2 a 10 años), 85 mg/m²/24hrs.

Manejo renal de proteínas

En cuanto al manejo renal de las proteínas, se observará que cada parte del riñón desempeña un papel determinante (Figura).

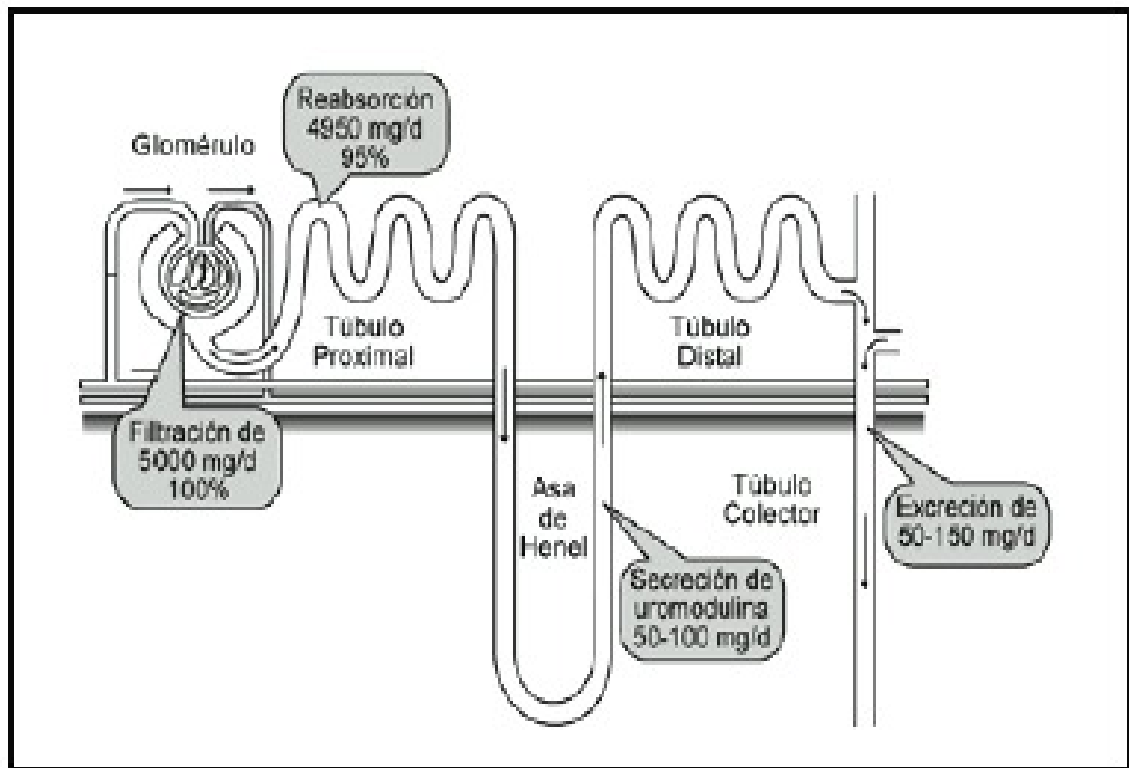


Figura 1. Manejo renal de las proteínas

FIG.21 Manejo Renal de las Proteinas

- **Filtración Glomerular:**

La sangre que circula por los capilares de los glomérulos es filtrada a través de la membrana o pared que separa su luz de la cápsula de Bowman.

La fracción filtrada, es decir, el líquido hemático que atraviesa la membrana filtrante, en condiciones normales importa un 20%.

El filtrado contiene sólo agua y sustancias disueltas de bajo peso molecular.

La filtración se produce por.

- La presión hidrostática en los capilares es mayor que la suma de la presión oncótica y de la cápsula de Bowman. $P_h = 50$ mm Hg $P_O = 25$ mm Hg.
- Interviene el coeficiente de ultrafiltración que dependen de dos factores:

A.- La superficie de la membrana filtrante.

B.- La permeabilidad para el agua.

- El flujo plasmático renal: es independiente de la presión hidrostática.

Proteinuria glomerular

- Orgánica:

Consecuencia de que la membrana filtrante del glomérulo sea permeable a las proteínas plasmáticas que pasan al filtrado en tal cantidad que es desbordada la capacidad del túbulo para reabsorberlas. La permeabilidad anormal de la membrana puede ser por lesiones importantes. Este es el origen de la proteinuria de las glomerulopatías de los síndromes glomerulonefriticos y nefriticos.

- Funcional:

No hay lesiones evidentes, se atribuyen o cambios de la hemodinamia renal. Se observa fiebre, tras grandes esfuerzos en la insuficiencia cardiaca.

También es funcional la proteinuria ortostática o lardótica que sólo aparece cuando el individuo está en posición erecta.

C.- Proteinuria Tubular:

Es atribuible a la incapacidad de las células tubulares para reabsorber las proteínas presentes en el filtrado.

D.- Postrenal o falsa.

El componente proteico se añade cuando este fluye hacia el exterior. Se une en inflamaciones y ulceraciones de la vía urinaria. En un individuo adulto, la masa filtrada diariamente, es decir, el producto de la tasa de filtración glomerular por la concentración de proteínas en el filtrado, es 5 g/dL.

La filtración proteica está determinada por las diferentes capas de la membrana filtrante glomerular. La primera capa, el endotelio vascular, que presenta fenestraciones de hasta 70 nm, limita el paso de los componentes celulares del plasma y, generalmente, no tiene un papel limitante respecto al agua y a los solutos pequeños.

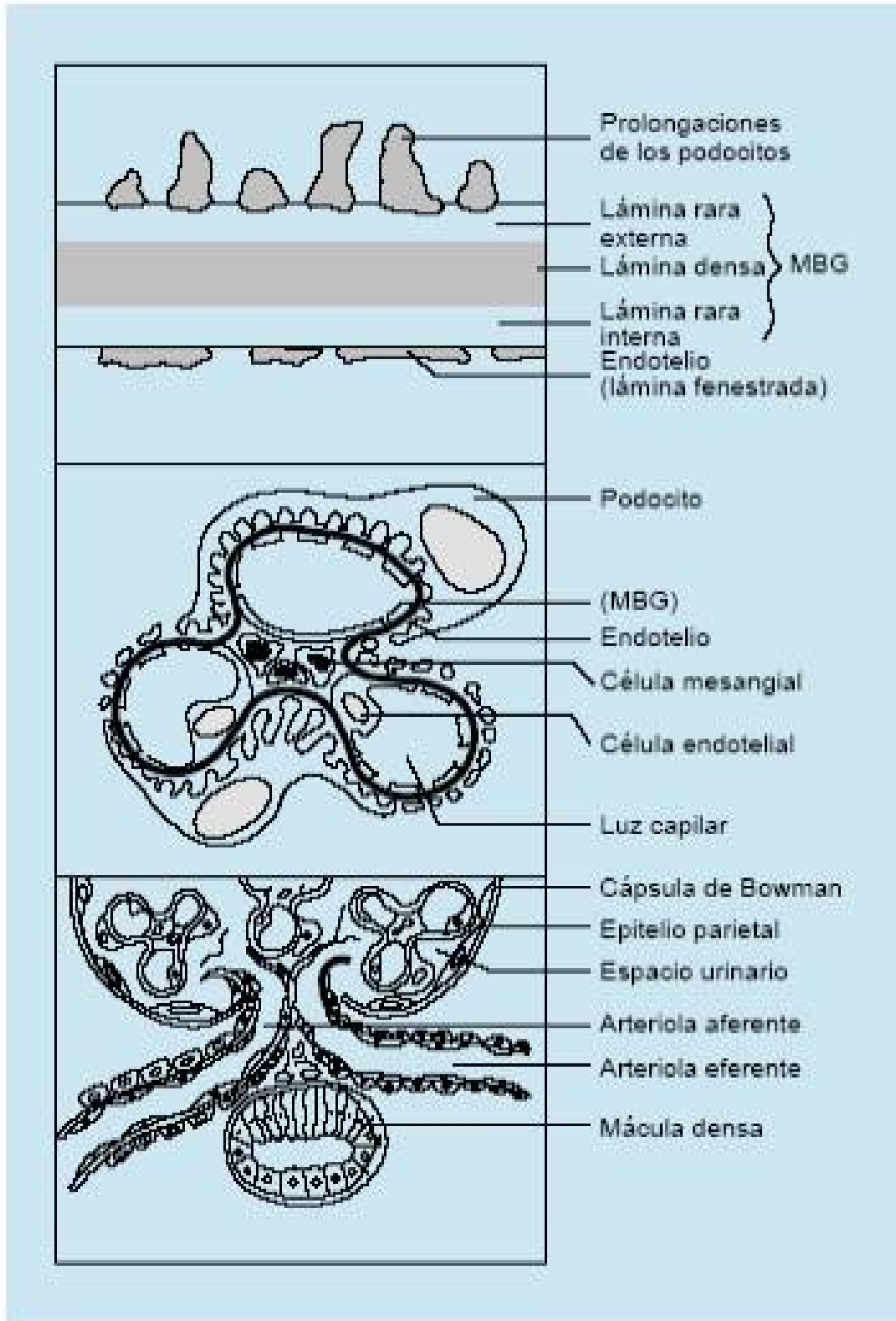


FIG. 22 Estructura de la Membrana Glomerular

La membrana basal glomerular, que tiene un grosor de aproximadamente 300 - 350 nm, está compuesta por tres capas: la lámina rara interna, la lámina densa y la lámina rara externa. Los componentes principales de esta capa son el colágeno tipo IV, la laminina, el nidógeno y los proteoglicanos (perlecan y agrina), de manera que constituyen un filtro físico para moléculas con un peso molecular superior a 1 kDa, y además tiene carga negativa, que complementa su función de filtración. A pesar de que antes se consideraba esta segunda capa como la principal determinante de la filtración glomerular, se ha visto que es la tercera capa la que define las características del ultrafiltrado.

La tercera capa está compuesta por elementos celulares llamados pedículos, los cuales están unidos entre ellos por "slit diaphragms", que son los principales limitantes de la filtración, contienen poros de 4 a 14 nm y presentan glicoproteínas con cargas negativas. Ante el microscopio electrónico da la apariencia de una matriz molecular compleja. La nefrina es el principal componente proteico determinante de la filtración a este nivel, pero además hay otras proteínas que participan, como la podocina, la CD2AP, y la neph-1.

Aunque ha habido grandes avances en estos estudios, todavía observa la filtración de algunas sustancias, como la albúmina, que en teoría, no deberían filtrarse.

Basándose en esto, se han desarrollado varias teorías de modelos matemáticos que explicarían la filtración de tales sustancias. La más aceptada es la que propone la existencia de un isoporo (4-5 nm) que limita la filtración "normal", pero además refiere la existencia de "shunts" no selectivos (14nm), los cuales permitirían el paso de algunas sustancias grandes o muy negativas.

La reabsorción tubular renal desempeña un papel muy importante para evitar la depleción proteica corporal. Diariamente, la masa reabsorbida (masa filtrada –masa excretada) es cercana a 4950 mg/dL. La reabsorción proteica ocurre principalmente en el túbulo proximal, en las porciones S1 y S2. Es una reabsorción mediada por endocitosis, la cual se produce gracias a la participación de las proteínas megalina y cubilina, que actúan como receptores en el lumen tubular. La megalina tiene un peso molecular de 600 kDa y pertenece a la familia de LDLR.

En su estructura presenta 4 agrupamientos de cisteína, los cuales funcionan como puntos de unión para sus diferentes ligandos, principalmente para las proteínas y el calcio. La cubilina tiene un peso molecular de 460 kDa y también se conoce como el "receptor del factor intrínseco del intestino". Presenta 27 dominios CUB, los cuales participan en la unión de sustancias.

De las dos proteínas, la megalina es la principal (más de 40 ligandos), mientras que la cubilina (aprox.15 ligandos) llega a complementar la función de la primera.

La secreción proteica tubular tiene lugar solo en la parte ascendente del asa de Henle. La única proteína descrita hasta ahora, secretada hacia el lumen tubular, es la proteína de Tamm-Horsfall, también conocida como uromodulina. Se trata de una glicoproteína del tipo fostatidilinositol, de 95 kDa de peso molecular y consta de 616 AA; es formada exclusivamente en el riñón y es secretada en al asa ascendente de Henle. UMOD es el gene encargado de codificar la uromodulina y se encuentra en el cromosoma 16p.

Es la proteína urinaria más común en condiciones fisiológicas y se pueden secretar desde 50 hasta 200mg/d (masa secretada). Tiene 48 residuos de cisteína que le dan una conformación única y expone 8 sitios para glicosilación y enlace.

También contiene un dominio que funciona como receptor para el calcio. Dentro de sus funciones se han descrito: 1-formar agregados linfocitarios e interferir con la función linfocitaria: puede modular la función de citokinas a nivel tubular; 2- competir con la uroplakina para la adhesión de fimbrias de Escherichia coli tipo 1, proveyendo protección contra las infecciones, lo que logra al unirse a la adhesina FimH; 3- inhibir la agregación de cristales de oxalato de calcio en el lumen tubular. (15)

Clasificación fisiopatológica

Cuadro 1. Clasificación de la proteinuria
<ul style="list-style-type: none">• Proteinuria aislada benigna<ol style="list-style-type: none">1. Proteinuria funcional2. Proteinuria transitoria idiopática3. Proteinuria intermitente idiopática4. Proteinuria ortostática / (postural)• Proteinuria aislada persistente
<ul style="list-style-type: none">• Proteinuria asociada<ol style="list-style-type: none">1. Proteinuria no nefrótica2. Proteinuria nefrótica

Edema:

El Edema generalizado consiste en una acumulación de agua a nivel del espacio intersticial asociado de forma invariable a una retención de sodio por parte del riñón.

Agua total corporal

En condiciones fisiológicas, un 20% del contenido hídrico del organismo (60% del peso corporal) está en el espacio extracelular (dos terceras partes en el intersticio y el resto en el árbol vascular), y un 40% en el espacio intracelular. En el compartimiento vascular, un 85% del agua reside en el territorio venoso y el resto en el arterial. La mayor parte de las membranas celulares son permeables al agua, y así, en un estado de equilibrio fisiológico, la osmolaridad de estos 2 compartimientos es similar. Un cambio en la osmolaridad de un compartimiento hará que el agua se desplace de forma pasiva de un área de menos osmolaridad a una de mayor osmolaridad.

El sodio es el soluto osmóticamente activo del espacio extracelular que regula la distribución del agua entre los espacios intra y extracelular, y determina el volumen del espacio extracelular.

La transferencia de líquido entre el compartimiento vascular e intersticial tiene lugar a nivel capilar y linfático, y está determinada básicamente por la permeabilidad del capilar y por los gradientes de presión hidrostática, que favorece la salida de líquido hacia el espacio intersticial, y de presión oncótica (determinada en su mayor parte por la albúmina sérica), que favorece la reabsorción de líquido hacia el espacio intravascular (fuerzas de Starling). El sistema linfático se encarga del drenaje hacia el compartimiento vascular del exceso de líquido que resulta en el espacio intersticial (fig.).

En los capilares es donde se produce el intercambio de sustancias entre la sangre y los tejidos. Las paredes de los capilares están formadas por sólo una capa de células, el endotelio. A medida que la sangre se mueve a través del sistema capilar, se produce el intercambio de sustancias entre el plasma y el espacio intersticial: los gases (como el oxígeno y el dióxido de carbono), los iones, las hormonas y las sustancias de bajo peso molecular en general, se intercambian libremente por difusión entre el plasma y los tejidos circundantes. Además, la presión sanguínea permite un pasaje de líquido por filtración de la sangre a través del endotelio. Solamente las proteínas de alto peso molecular no pueden atravesar el endotelio. Las proteínas retenidas en

el interior de los vasos ejercen un efecto osmótico denominado presión oncótica. Esta presión genera un movimiento que tiene un sentido opuesto al

generado por la presi3n sanguínea y tiende a hacer ingresar líquido desde los tejidos hacia los capilares.

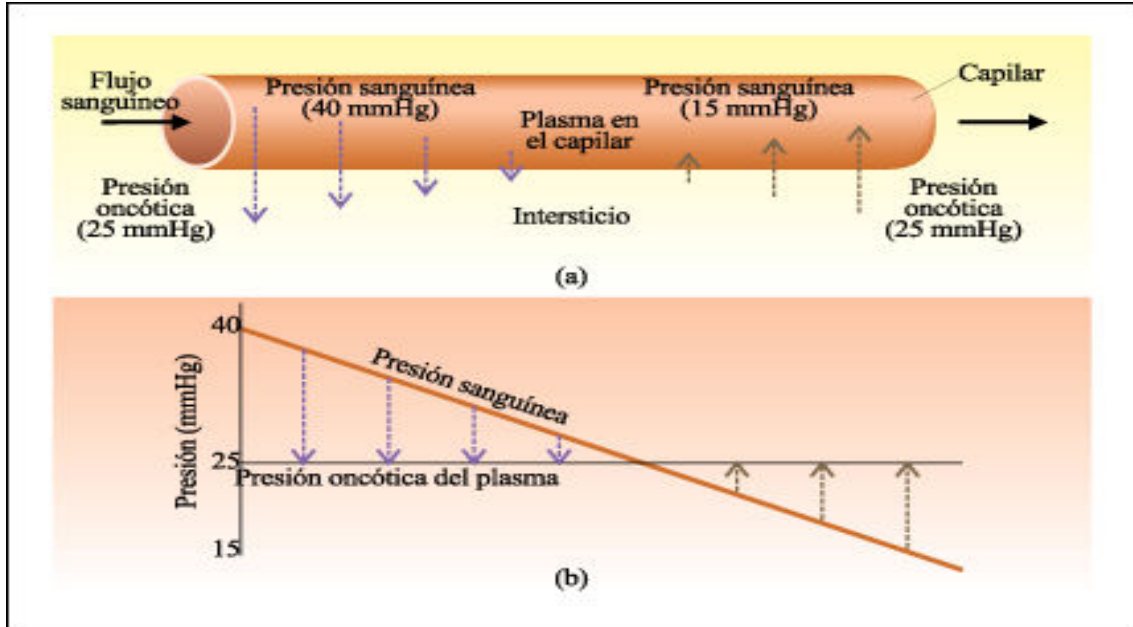


FIG. 20 Esquema de Starling

a) En los capilares, el balance entre la presi3n sanguínea y la presi3n onc3tica genera un pasaje de líquido desde el plasma hasta el intersticio y viceversa. Las flechas en línea de puntos indican la diferencia entre la presi3n sanguínea y onc3tica. La pared del capilar tiene permeabilidad selectiva y la presi3n sanguínea hace salir el líquido plasmático de los capilares por filtraci3n. Las proteínas plasmáticas de alto peso molecular quedan retenidas en el capilar y generan la presi3n onc3tica, que es constante a lo largo de todo el capilar. La presi3n sanguínea cae a lo largo del tubo y, cuando se hace menor que la presi3n onc3tica, se produce una inversi3n del flujo del líquido plasmático, que comienza a reingresar desde el intersticio hacia la luz del capilar.

b) Variaci3n de la presi3n sanguínea en relaci3n con la presi3n onc3tica

Sin las proteínas del plasma, la presi3n sanguínea en los capilares provocaría una salida de líquido plasmático hacia los tejidos que ninguna fuerza haría reingresar. Las proteínas sanguíneas, entonces, tienen un papel esencial al generar la presi3n onc3tica capaz de retener el plasma dentro del sistema vascular.

En la figura se observa la transferencia de líquido entre el compartimiento vascular e intersticial (fuerzas de Starling). Las flechas verticales representan el paso de líquido.

Homeostasis del sodio y del agua

El contenido del sodio total corporal depende del balance entre la ingesta y la excreción de este ion. Si la excreción es menor que la ingesta, sobreviene un balance positivo de sodio con expansión del volumen extracelular y presentación de edemas.

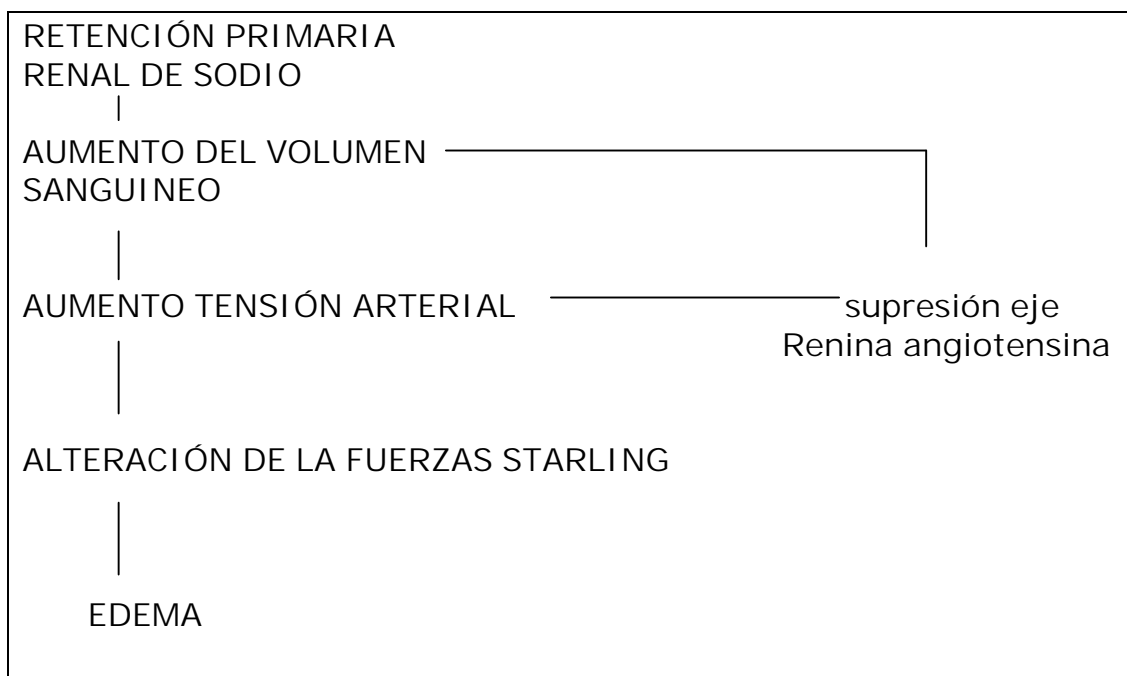
El sodio es excretado en su mayor parte por el riñón, y es este órgano el que a la larga regula el sodio total corporal, y por lo tanto el volumen intravascular y extracelular. El volumen intravascular, que es perfundido de forma eficaz a todos los tejidos, volumen efectivo circulante está determinado no sólo por el propio volumen intravascular, sino por el gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas.

Un descenso del volumen efectivo circulante condiciona un incremento del gasto cardíaco y de las resistencias periféricas y una retención renal de sodio; por el contrario, un aumento del volumen efectivo circulante comportará unos efectos opuestos a los anteriores.

Aunque la presencia de edema siempre significa exceso de líquido en el espacio extracelular, y de forma específica en el intersticial, el volumen efectivo circulante puede hallarse disminuido, normal o aumentado.

En el embarazo normal puede haber edema por factores mecánicos. En estos casos, aumenta con la actividad diaria, generalmente desaparece con el reposo nocturno y se limita a los miembros inferiores (pretibial). Se considera que el edema es patológico en las siguientes circunstancias:

- ❖ Cuando no sólo está circunscrito a la región pretibial, presentándose también en manos y cara.
- ❖ Cuando no cede después del reposo nocturno.
- ❖ Cuando hay un aumento ponderal anormal, es decir superior a 500 g por semana o 2000 g por mes (edema oculto).



3.9.- Clasificación

3.9.1.- Hipertensión inducida por el embarazo

Hipertensión que se desarrolla como consecuencia del embarazo y desaparece después del parto.

A.- Hipertensión sin proteinuria o edema patológico

B.- Preeclampsia con proteinuria, edema patológico o ambos.

a) Leve

b) Grave

3.9.2.- Eclampsia

Proteinuria edema patológico o ambos junto con convulsiones.

3.9.3.- Hipertensión Crónica.- Hipertensión subyacente crónica que antecede el embarazo o persiste en el post parto.

3.9.4.- Hipertensión Crónica agravada a la preeclampsia.- Hipertensión subyacente empeorada por el embarazo.

3.9.5.- Hipertensión Transitoria.- Hipertensión que se desarrolla después del segundo trimestre del embarazo, y se caracteriza por elevaciones leves de la presión arterial, que no compromete el embarazo. Esta forma de hipertensión desaparece después del parto pero puede retornar en gestaciones posteriores. (12)

La Preeclampsia es definida como un incremento de al menos 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación, un incremento en la presión sanguíneas diastólica de al menos 15 mmHg respecto a un nivel previo a la semana 20 combinado con proteinuria (>300 mg en 24 hrs.). Las mediciones de la presión arterial citadas deben ser medidas al menos dos ocasiones con por lo menos 6 horas de separación.

La proteinuria puede ser una toma simple de orina al azar que indique al menos 30 mg/dL o ++ en dos muestras de orina según el tipo de prueba. El criterio del incremento de 30 mmHg en la presión sistólica y/o 15 mmHg en la presión diastólica respecto a valores previos a la semana 20 de gestación ha sido eliminado por ser poco específico.

Como la proteinuria puede ser una manifestación tardía, Roberts y col. Indican sospechar la Preeclampsia en una embarazada con hipertensión acompañada de cefalgia, dolor abdominal o anomalías en los exámenes de laboratorio.

- ❖ La hipertensión que sobreviene en la Preeclampsia es causada por un aumento de la resistencia vascular periférica. El gasto cardiaco suele ser menor que en el embarazo normotensivo. El flujo renal desciende en la Preeclampsia de 62 a 84 %
- ❖ Un aumento de la creatinina sérica del 0.5-1 mg/dL o del BUN de 8-16 mg/dL representa una disminución del GFR del 50% El ácido úrico aumenta antes de que haya una elevación medida de la creatinina o BUN.
- ❖ Como en la Preeclampsia no hay aumento de la producción de ácido úrico la hiperuricemia indica una disminución de la depuración renal. La hiperuricemia (>5.5 mg/dL) es un marcador valioso para diferenciar la Preeclampsia de todas las demás causas de hipertensión durante el embarazo.
- ❖ Hay aumento súbito de peso con edema, sobre todo en cara, manos y extremidades inferiores.

- ❖ Es probable que la retención de sodio que tiene lugar en la Preeclampsia está causada por depleción de volumen y reducción de GFR. Pese a la retención de sodio, el volumen plasmático en la Preeclampsia está disminuido respecto al embarazo normotensivo.
- ❖ El aumento de la permeabilidad vascular a las proteínas podría ser secundario a la lesión de las células endoteliales de causa indeterminada.
- ❖ En la Preeclampsia hay disfunción generalizada de las células endoteliales con caída en la síntesis de PGI₂, aumento de la fibronectina celular plasmática y activación del factor de Von Willebrand.
- ❖ La sobreproducción de endotelina (vasoconstrictor y agregante plaquetario) ha sido considerada un posible factor en la Preeclampsia.
- ❖ Los lípidos peroxidados circulantes inhiben selectivamente la enzima prostaglandina sintasa desviando la vía ciclooxygenasa hacia la síntesis de tromboxano A₂, un vasoconstrictor y agregante plaquetario.
- ❖ Respecto a la glicemia, la hiperglicemia reduce la síntesis de PGI₂ por las células endoteliales; la Preeclampsia aumenta el antagonismo a la insulina observado en el embarazo normal.
- ❖ La reducción del volumen plasmático en la Preeclampsia no debe ser tratada con expansión de volumen porque puede causarse edema agudo de pulmón.
- ❖ Cuando las mujeres preeclámpticas presentan edema pulmonar, este suele ser consecuencia de administración de grandes volúmenes de líquido antes del parto y durante este.
- ❖ También la presión oncótica del plasma cae después del parto, debido a una rápida movilización e líquido del espacio intersticial, que si se combina con un aumento de la presión capilar pulmonar, se induce a edema de pulmón.
- ❖ En la Preeclampsia hay hiperlipidemia en niveles más altos respecto a las embarazadas normo tensas, además en la Preeclampsia severa la vitamina E está disminuida.

- ❖ En la Preeclampsia hay espasmo arterial en muchos tejidos, especialmente en riñones, cerebro e hígado. (13)

Etiopatogenia de la Preeclampsia

Se ha propuesto el modelo de dos etapas (alteración de perfusión placentaria y disfunción endotelial o síndrome materno). La disfunción endotelial ha sido identificada como la vía final en la patogénesis de la Preeclampsia, pero no parece ser causada por la hipertensión sino por daño tóxico.

La invasión deficiente del trofoblasto hacia las arterias espirales es responsable de la mal adaptada circulación útero/placentaria. La invasión del trofoblasto y la subsecuente remodelación de las arterias espirales resultan en diámetros de las arterias espirales de solo 40% respecto a los hallados en embarazos normales.

Normalmente las arterias espirales son remodeladas por el trofoblasto mediante invasión de sus paredes causando pérdida de la capa muscular y la lamina elástica interna (estas y otras anomalías de la placentación parecen ser características derivadas de genes paternos) .

Esto convierte al sistema placentario normal de alto flujo y baja resistencia en un sistema de bajo flujo y alta resistencia que resulta en isquemia placentaria, que se cree es el desencadenante de este cuadro clínico, a través de sustancias liberadas por el útero o la placenta isquémica que afecta la función endotelial, ya sea por liberación de sustancias vasoconstrictoras o inhibición de las influencias vasodilatadoras.

Las células endoteliales activadas o dañadas por radicales libres de oxígeno, peroxidación de lípidos, quimiotaxis de células inflamatorias y agentes vasoopresores (desequilibrio prostaciclina/tromboxano A₂) causa vasoconstricción y promueve la trombosis y fibrosis, la coagulación vascular diseminada, la hipertensión y la lesión de múltiples órganos. El estrés oxidativo se ha propuesto como la liga entre las dos etapas del modelo de dos etapas de la Preeclampsia.

Hay cuatro factores etiológicos principales:

- Mal adaptación inmunológica.
- Isquemia placentaria.
- Estrés oxidativo
- Susceptibilidad genética.

A pesar de múltiples estudios la causa precisa del origen de la Preeclampsia no es aún esclarecida. Existen sin embargo, una serie de hechos que se encuentran presentes en la enfermedad entre los que destacan como agentes etiológicos, una alteración inmuno-genética y una isquemia útero-placentaria ocasionada precozmente en el embarazo por una falla en la migración del trofoblasto y un defecto en la placentación.

Lo anterior resulta en un estado de hipoperfusión trofoblástica y tisular generalizada con producción de sustancias que generan daño endotelial y un desbalance entre agentes vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico) y vasopresores y agregantes plaquetarios (tromboxano).

Esto favorece un estado de vasoconstricción, aparición de hipertensión y daño en los órganos. (fig.)

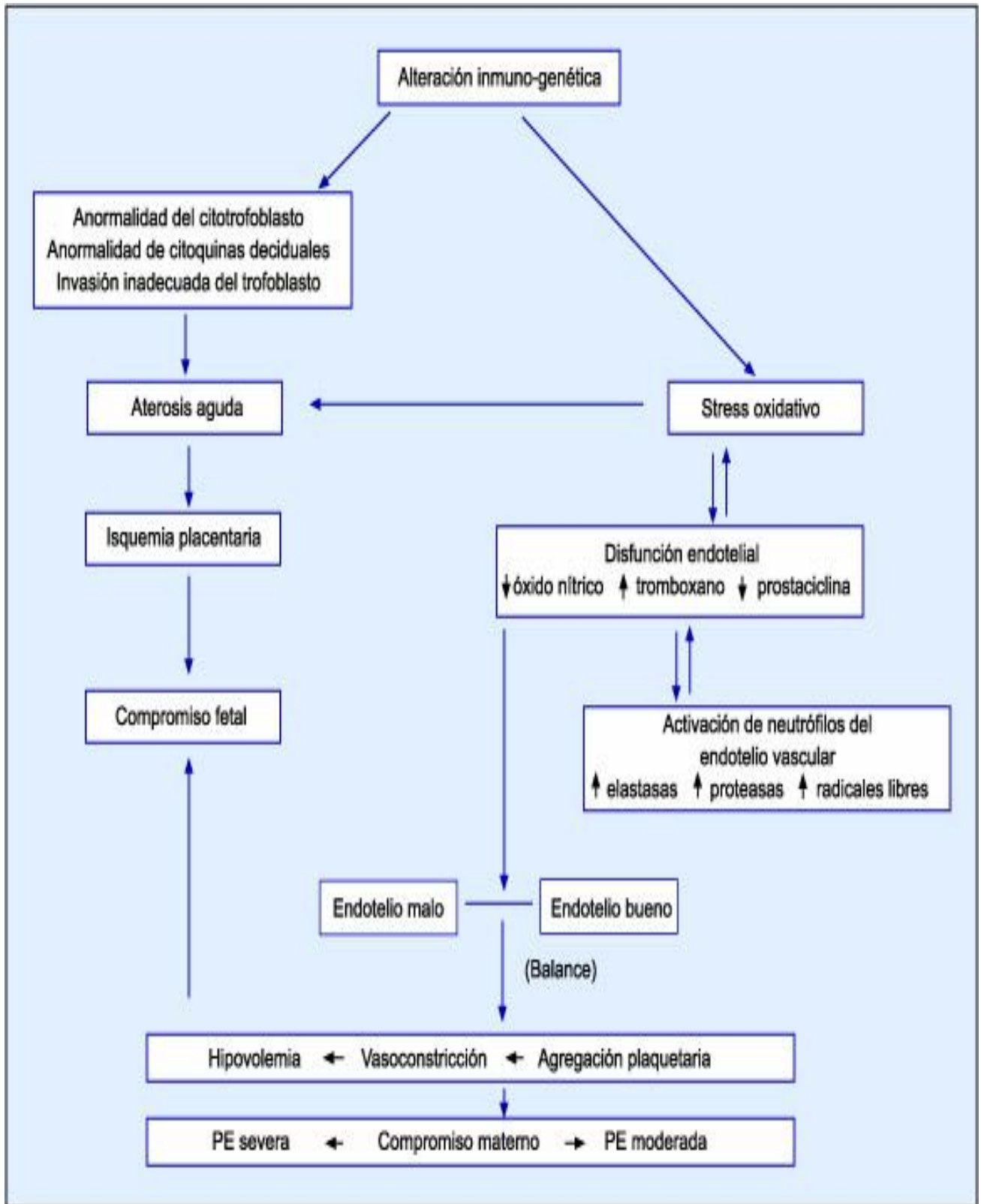


FIG. 24. Hipótesis para la etiopatogenia de la Preeclampsia

3.10.- Fisiopatología

3.10.1.- Presión arterial

El embarazo normal cursa habitualmente con una presión arterial relativamente baja 110/70 mmHg durante los primeros 6 meses, volviendo poco a poco a los niveles pregestacionales durante el tercer trimestre.

Sin embargo, Margulies y col. Luego de estudiar la presión arterial de 249 embarazadas a lo largo de la gestación, no encontraron cambios significativos de la misma, lo que los llevo a postular un patrón tensional único para toda la gestación.

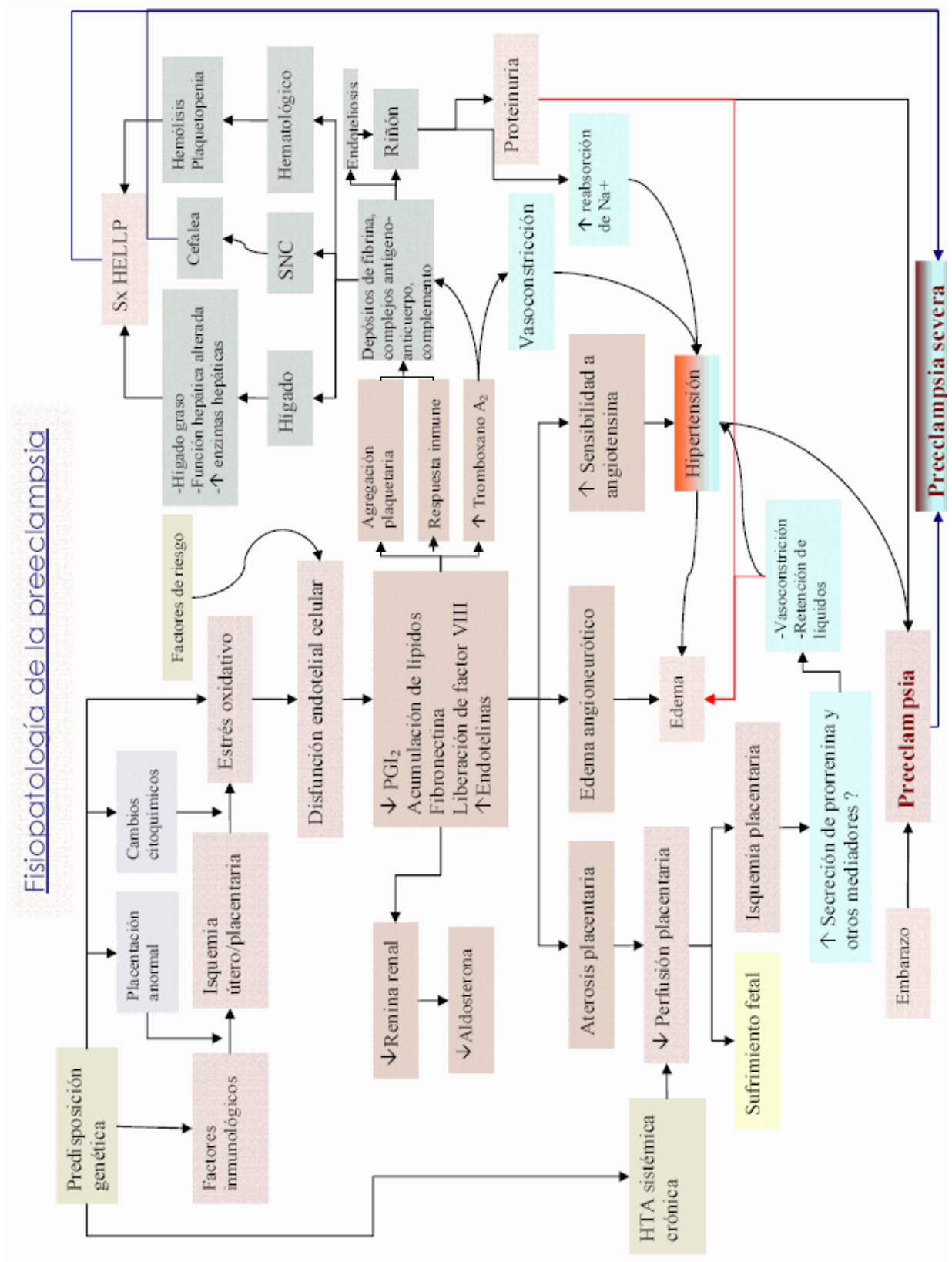


FIG. 25 Fisiopatología de la Preeclampsia

3.11.- Cambios Vasculares Uterinos

La placenta humana es perfundida por numerosas arterias utero-placentarias que por la acción del trofoblasto intersticial y endovascular migratorio transforman el lecho arterial uteroplacentaria en un sistema de baja resistencia, baja presión y alto flujo.

Normalmente, las células del trofoblasto extraveloso invaden la pared uterina hasta el primer tercio del miometrio y sus arterias espirales, rompen el endotelio y el músculo liso y reemplazan la pared vascular. Esto distiende las arterias uteroplacentarias, lo que aumenta el flujo sanguíneo a la placenta, la oxigenación y los nutrientes al feto. La invasividad del trofoblasto extraveloso es máxima en el primer trimestre de la gestación, con pico a las 10 a 12 semanas, disminuyendo luego. La invasión insuficiente contribuye al desarrollo de la Preeclampsia, RCIU, HTA materna y proteinuria. En contraste, la invasión no restringida se asocia con trastornos premalignos, como la mola invasiva, y el coriocarcinoma maligno.

En el embarazo normal, la invasión desidual a cargo de las vellosidades trofoblásticas altera las arterias, en las cuales la capa muscular y elástica es reemplazada por fibrina y citotrofoblasto, convirtiendo a estos vasos en conductos gruesos y tortuosos que aumentan la irrigación placentaria.

Este proceso ocurre entre la décima y duodécima semana de gestación. Mas tarde los cambios se extienden a los vasos miometriales hasta llegar a la porción radial de las arterias uterinas, respetando el sector basal.

Esta segunda etapa trofoblastica se produce entre la decimocuarta y la vigésima semana.

En la Preeclampsia, por factores genéticos y/o inmunológicos, existe falla de la invasión trofoblástica a las paredes de arterias espirales durante la placentación. No se modifica la musculatura arterial a material fibrinoide, la luz arterial está disminuida. Hay aterosclerosis aguda, con agregación de fibrina, plaquetas y macrófagos cargados de lípidos, trombosis e infartos, lo cual puede bloquear las arterias. Por lo tanto, la perfusión placentaria disminuye hasta 50%, con menor flujo al feto, desnutrición crónica y RCIU (Figura).

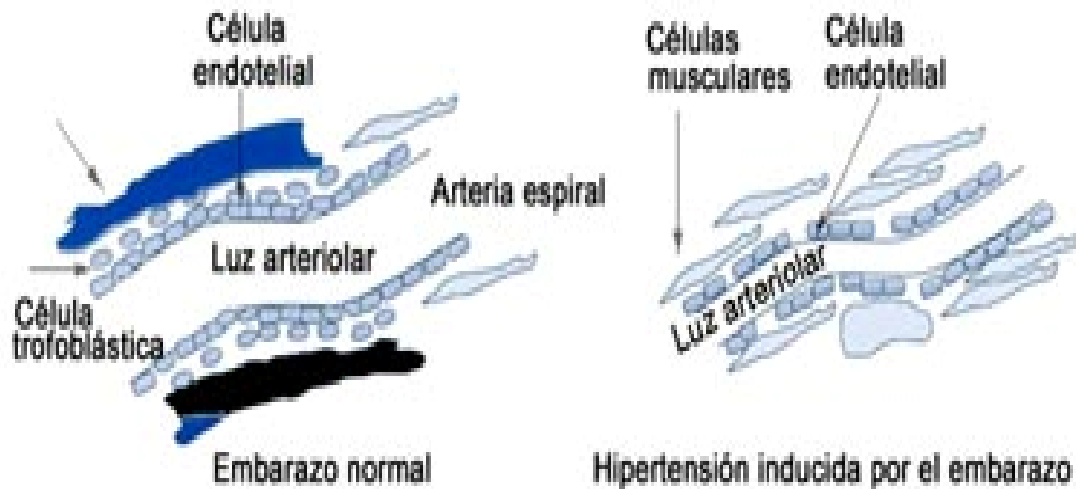


FIG. 26 Invasión trofoblástica presente en el embarazo normal, alterado en la Preeclampsia-Eclampsia

La fisiología del endotelio se altera, con disminución de sus sustancias relajantes (prostaciclina (PGI₂), óxido nítrico y factor hiperpolarizante del endotelio), aumento de las sustancias contractivas (aniones superóxidos, peróxidos lipídicos, tromboxano A₂ (TxA₂) y péptido endotelina 1) y modificaciones de las prostaglandinas vasodilatadoras (Pgl 2, PgE 2) y vasoconstrictoras (Pgf2a, tromboxano A₂). La Pgl₂ es un mediador relevante del flujo sanguíneo feto placentario, teniendo su deficiencia un rol importante en la Preeclampsia.

En la hipertensión inducida por el embarazo esas modificaciones están restringidas al segmento desidual de las arterias, mientras que el segundo miometral de las mismas conserva las fibras elásticas y musculares. Robertson y col. Postularon que este defecto de placentación es debido a la inhibición de la segunda onda de migración endovascular del trofoblasto. Así las arterias miometrales conservan su capacidad de respuesta contráctil ante estímulos humorales o nerviosos.

Estos cambios patológicos pueden restringir el flujo sanguíneo requerido por la unidad uteroplacentaria en los estadios más avanzados del embarazo, implicando un aporte fijo que no responde a las demandas, con la consecuente isquemia. Esto explicaría el menor crecimiento fetal, y por ende la mayor morbimortalidad neonatal.

Mediante el uso de microscopía electrónica, De Wolf y col. Sugirieron que el primer paso en el desarrollo de lesiones vasculares en la PE es el desgarro endotelial con daño secundario de las células miointimales.

Esta lesión es finalmente complicada por una aceleración del proceso degenerativo, caracterizada por necrosis fibrinoide, presencia de lípidos y lipófagos e infiltración mononuclear perivascular (aterosis aguda).

3.11.1.- Eclampsia

Es la aparición de convulsiones tónico clónicas generalizadas no causadas por epilepsia u otros cuadros convulsivos en una paciente de este grupo. Esta entidad se ha vuelto infrecuente en los países desarrollados ya que puede prevenirse en alto grado mediante un adecuado control prenatal por esta razón se la considera como una categoría aparte.

A partir de numerosas aproximaciones generalmente hospitalarias puede insinuarse que entre el 5 y el 10 % de los embarazos cursan con alguno de los estados hipertensivos incluidos en la clasificación ya expuesta de los cuales una mitad podría corresponder al estado de Preeclampsia-Eclampsia.

Sin embargo debe tenerse en cuenta que el rango para las cifras de distintos hospitales va desde el 0.51 % hasta el 38.4 % lo cual esta evidenciando diferencias en las definiciones empleadas, las condiciones sociales, la calidad de la atención médica y otros factores prácticamente imposibles de aclarar. (8)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) esta desarrollando un estudio prospectivo cuyos resultados preliminares muestran áreas de mayor incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo tales los países de Sudamérica en donde la proporción de embarazos con presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg es de 33% con un componente de hipertensión proteinurica o preeclampsia del 12% (9).

Hay una serie de signos y síntomas que según su aparición clasifican a la Preeclampsia como "grave", independientemente de las cifras de hipertensión arterial y de la proteinuria.

Signos y síntomas de severidad en la Preeclampsia son la cefalea, hiperreflexia, epigastralgia, oligoanuria, trastornos visuales (amaurosis-escotomas), descompensación cardiopulmonar, el incremento de enzimas hepáticas: ASAT; ALAT; deshidrogenasa láctica, bilirrubina directa, la disminución de las plaquetas, así como el incremento de la creatinina sérica (por encima de 1 mg/dl.), ácido úrico (por encima de 6 mg/dl.), nitrógeno úrico (por encima de 20 mg/dL), el retardo del crecimiento fetal intrauterino y el oligohidramnios(9).

El 90 % de las pacientes presentan cefalea severa, trastornos visuales, dolor en barra en hemiabdomen superior e hiperreflexiva, signos y síntomas que anuncian eminencia de una convulsión.

La Eclampsia puede ocurrir en la paciente con Preeclampsia aún cuando las cifras tensionales y los parámetros clínicos para su diagnóstico no se correspondan, por ejemplo: Sibai y Friedman reportan que el 20 a 25% de las mujeres con eclampsia presentaron elevaciones de la tensión arterial ligeras.

Las manifestaciones cerebrales de la Eclampsia que son raras pueden incluir hemorragias, hipertensión endocraneal, etc. y se presentan cuando las pacientes permanecen comatosas después de la convulsión.

La hipertensión endocraneal ocurre en pacientes con cifras tensionales por encima de 180/130 mmHg y se manifiesta por papiledema.

El edema cerebral secundario a la hipertensión por pérdida de la autorregulación puede causar herniación cerebral de diferentes tipos el cual puede manifestarse por déficit neurológico focal, focos de enlentecimiento en el electroencefalograma, alteraciones de la conciencia o hipertensión intracraneal.

En ocasiones el edema cerebral progresivo puede estar asociado con una bien intencionada terapéutica de líquidos para corregir la oliguria en el puerperio inmediato. (9)

3.12.- Factores de Riesgo

Son muchos los factores de riesgo que se asocian con la aparición de trastornos hipertensivos de la gestación; haremos una breve descripción de los invocados con mas frecuencia. (8)

➤ Edad materna

Existe una asociación entre esta variable y la frecuencia de trastornos hipertensivos, en la adolescencia y mayores de 35 años suele ser más frecuente la aparición de hipertensión proteinúrica gestacional y de Eclampsia. (8)

➤ Paridad

Es un hecho aceptado universalmente que la hipertensión proteinúrica gestacional (Preeclampsia-Eclampsia) es casi privativa de las primigravidas de todas las edades y que si la edad de 35 años o mas se asocia con primigravidas, el riesgo de presentar la enfermedad es muy alta (8).

Uno o mas embarazos previos disminuyen el riesgo e incluso se ha encontrado que la incidencia de esta entidad es la misma de todas las primigravidas cuando ha existido antes un aborto temprano, pero después de un aborto tardío el riesgo disminuye considerablemente. (8)

➤ Antecedentes familiares

La incidencia de trastornos hipertensivos es significativamente mayor en las hijas y nietas de mujeres que han presentado esta entidad en sus embarazos, lo cual plantea una tendencia familiar.

Es posible que con la hipertensión ocurra lo mismo que con otras entidades (diabetes) en las cuales las exigencias biológicas del embarazo ponen de manifiesto una enfermedad que estaba latente o que tiene una codificación genética que aún no se había expresado pero que podría hacerlo en edades más avanzadas.(8)

➤ Nivel socioeconómico

Aunque no aparecen claras las razones, el riesgo de presentar un cuadro hipertensivo del embarazo es muy elevado en grupos de bajo nivel socioeconómico. Esto se asocia frecuentemente a una ausencia del control prenatal. (6)

➤ Factores Ambientales

El riesgo de hipertensión relacionada con el embarazo es mayor en las madres que viven a mas de 3000 metros sobre el nivel del mar. Se ha postulado que el riesgo es alto cuando se vive en climas de tipo húmedo-tropical. También se ha observado una mayor proporción de estas entidades en épocas de sequía prolongada. y hambre (8).

➤ Embarazo múltiple

La incidencia de hipertensión proteinúrica es cinco veces mayor cuando el embarazo es gemelar que cuando es único en primigravidas. (8)

3.12.1.- Patologías Asociadas

La existencia simultanea de entidades como mola hidatiforme, diabetes mellitus y polihidramnios aumenta el riesgo de Preeclampsia. (8)

La Preeclampsia es más común hacia el final del embarazo, a pesar de que en raras ocasiones ocurre más temprano. Los médicos y las parteras tienden a ver a las pacientes embarazadas más frecuentemente durante el último mes de su embarazo, y parte de la razón de esto es controlar la tensión arterial o las proteínas en la orina.

De todos modos, una tensión arterial elevada, mayor a 140/90 mmHg y la presencia de proteínas en la orina, no son normales, lo que nos mueve a preocupación si los encontramos. (2)

Es importante señalar que si las tensiones diastólicas excedan de 75 mm Hg. en el segundo trimestre y de 85 mm Hg. en el tercer trimestre se requiere una observación cuidadosa.

Si se diagnostica Preeclampsia, el tratamiento puede consistir en reposo (especialmente con la paciente descansando de costado para aumentar el flujo de sangre al bebé), o internación en el hospital, o aún inducción del parto para prevenir peligrosas complicaciones.

La decisión de inducir el parto depende de cuan lejos de la fecha probable de parto esté la paciente, y de cómo está tolerando esta situación, indicado por la frecuencia cardíaca y por la ecografía (ultrasonido).

También depende de si la Preeclampsia es leve o grave. Lamentablemente, si la paciente tiene Preeclampsia severa, que empeora a pesar del reposo y de las otras terapéuticas, los doctores pueden tener que indicar categóricamente la inducción del parto, aún si el bebé es muy prematuro.

En algunos casos el bebé debe nacer aún cuando los doctores saben que morirá de prematuréz, para poder salvar la vida de la madre. (9)

Los glóbulos rojos dañados pueden llevar a edema y anemia, en tanto que las enzimas hepáticas se elevan por el edema alrededor del hígado. Si se desarrolla un hematoma hepático, puede romperse, causando una hemorragia masiva.

Afortunadamente, esto es raro, ya que la mayoría de las mujeres con rotura hepática mueren, en tanto las que sobreviven a veces requieren hasta 100 unidades de sangre transfundida. La disminución de las plaquetas o el recuento bajo, también llamada TROMBOCITOPENIA.

Las plaquetas ayudan a la coagulación de la sangre, y cuando los niveles de las plaquetas en la sangre se vuelven peligrosamente bajos, aparece el riesgo de sangrado severo.

Muchos de los mecanismos fisiopatológicos que culminan en la aparición de la Preeclampsia no se han explicado. El cuadro suele ceder rápidamente después del parto y por tal motivo su punto de partida debe ser la unidad fetoplacentaria (5).

3.13.- Etiología

A pesar de ser esta entidad una generadora importante de morbimortalidad materno-fetal (aumenta 5 veces la mortalidad perinatal) su etiología aún no se conoce.

La Preeclampsia solo se presenta cuando hay actividad placentaria o esta a cesado recientemente como en el posparto, no se habla de una etiología porque esta aun no se ha determinado, pero existen estudios que demuestran la baja incidencia de esta con el alto consumo de calcio.

También se la ha relacionado con la endoteliosis capilar glomerular que sucede en 90% de los casos de hipertensión proteinúrica gestacional, siendo patognomónica, esta alteración de los endotelios estaría relacionada con la hipertensión. (Es importante decir que ni la función excretora del riñón, ni el sistema renina-angiotensina-aldosterona, están relacionados con la Preeclampsia-Eclampsia).

La isquemia uteroplacentaria se ha demostrado que es una consecuencia y no una causa.

Se están estudiando factores inmunológicos:

- ❖ La incompatibilidad entre algunos grupos sanguíneos fetales y maternos.
- ❖ La reacción inmunológica a los antígenos de histocompatibilidad aportados por la unidad fetoplacentaria.
- ❖ La similitud entre varios antígenos de origen placentario con antígenos renales capaces de inducir alteraciones glomerulares (6).

4.- JUSTIFICACION

Los estudios epidemiológicos han permitido identificar poblaciones de riesgo de Preeclampsia que pueden permitir acciones de salud en el nivel primario de atención desde antes de la concepción; esta condición ocurre más comúnmente durante el primer embarazo, con gemelos o trillizos, en mujeres muy jóvenes o mayores y cuando una mujer ha tenido Preeclampsia en embarazos previos

Algunos autores destacan que hasta el momento no existe ninguna medida capaz de prevenir la Eclampsia y que un control prenatal adecuado y periódico solo ofrece la ventaja del diagnóstico temprano y en consecuencia un tratamiento oportuno.

Por estas razones, en el presente estudio se determinará la concentración de proteínas y fracciones proteicas en pacientes con Preeclampsia para establecer si las concentraciones son iguales o diferentes a las de pacientes que tuvieron un curso normal en su embarazo.

Los resultados del presente estudio constituirán un aporte esencial en la valoración del estado clínico de pacientes en estado de gestación y permitirá tomar medidas de intervención que ayuden a preservar la salud de la madre y del recién nacido.

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Preeclampsia y la Eclampsia constituyen factores de riesgo muy importantes en el embarazo es así que surge la necesidad de buscar mecanismos que ayuden a evitar el alto grado de mortalidad que traen consigo estas patologías, siendo un reto al que se debe alcanzar en todo centro de Salud.

6.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe un patrón característico de proteínas séricas en la Preeclampsia?

7.- OBJETIVOS

7.1.- OBJETIVO GENERAL

- ❖ Determinar un patrón característico a nivel de proteínas sericas en pacientes con Preeclampsia.

7.2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ❖ Determinar la concentración de proteínas totales en suero de pacientes normales y con Preeclampsia.
- ❖ Determinar la concentración de Albúmina en suero de pacientes normales y con Preeclampsia.
- ❖ Determinar la concentración de globulinas en suero de pacientes normales y con Preeclampsia.
- ❖ Determinar la relación albúmina / globulina en suero de pacientes normales y con Preeclampsia.
- ❖ Realizar la separación electroforética de las fracciones proteicas en suero de pacientes normales y con Preeclampsia.
- ❖ Determinar valores absolutos y valores relativos de las fracciones proteicas separadas en suero de pacientes normales y con Preeclampsia.

8.- DISEÑO METODOLÓGICO

8.1.- Tipo de estudio

El estudio es de tipo experimental de corte transversal.

8.2.- Población

El estudio se realizó en mujeres que fueron atendidas en el Hospital de la Mujer las cuales tuvieron un curso normal en su embarazo.

Se seleccionó igual número de mujeres embarazadas las cuales presentan signos y síntomas de Preeclampsia.

8.3.- Tamaño muestral

- ❖ 24 mujeres embarazadas con un curso normal en su embarazo.
- ❖ 24 mujeres embarazadas que presentaron síntomas de Preeclampsia.

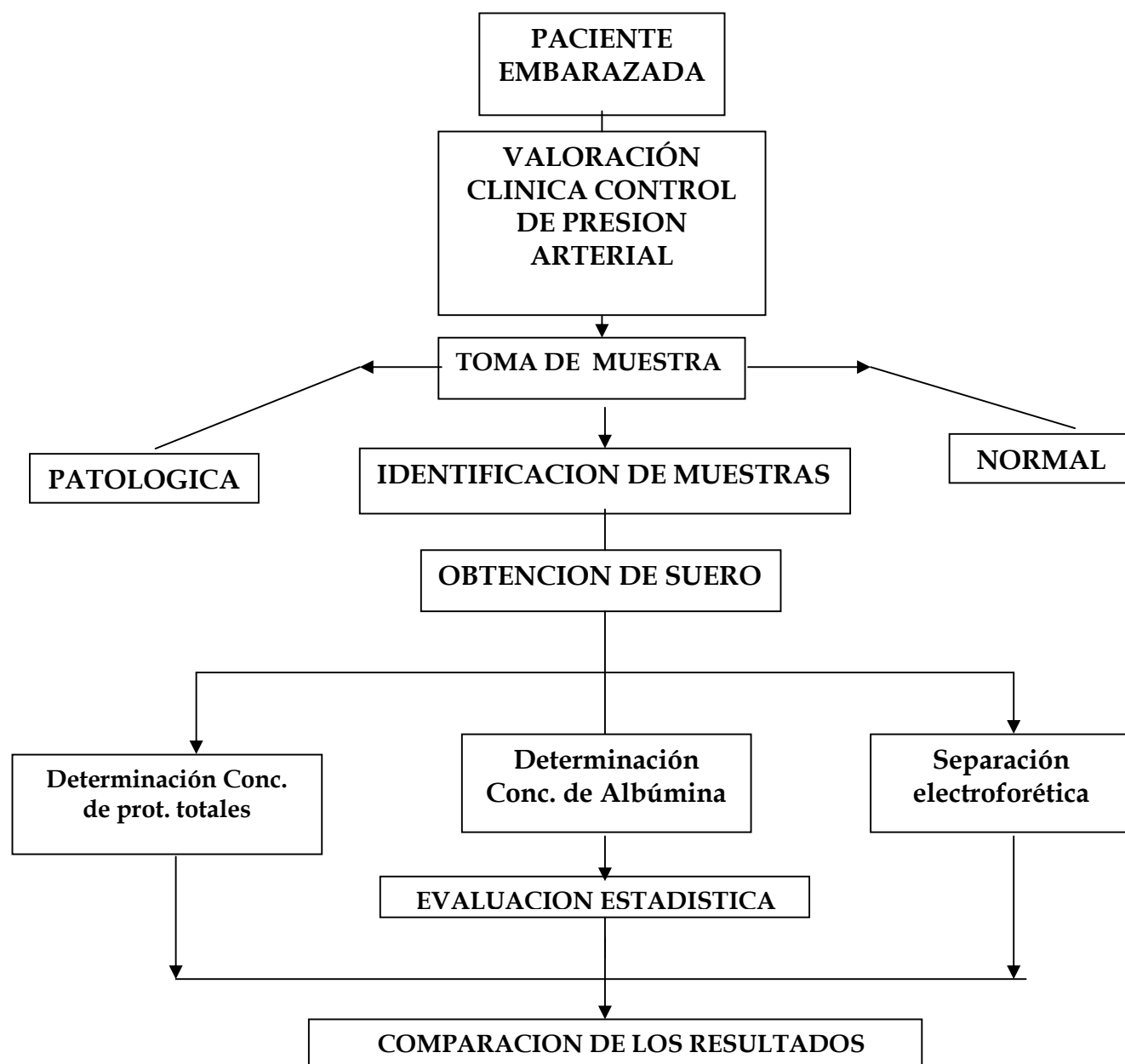
8.4.- Lugar y tiempo

El estudio se realizó entre los meses de Abril del 2005 a marzo del 2006 en mujeres que acudieron al Hospital de la Mujer, las muestras fueron procesadas en la Unidad de Biología Celular del Departamento de Ciencias Funcionales de la Facultad de Medicina de la UMSA.

8.5.- Material y Métodos

9.- DISEÑO TEORICO

Se siguió el siguiente esquema para la realización práctica del proyecto.



9.1.- Toma de Muestra

□ Procedimiento

La toma de muestra se realizó antes del alumbramiento del flexo del brazo (M venosa) previa asepsia de la zona con alcohol al 70 % y utilizando una jeringa de 10 mL

Una vez obtenida la muestra el suero se obtuvo por centrifugación que luego fue conservado en tubos Eppendorf.



9.2.- Determinación de Proteínas Totales

Para la determinación de proteínas totales se ha empleado un set de reactivos de la marca ELITECH

□ Fundamento

Una técnica colorimétrica altamente específica para las proteínas y los péptidos es el método de Biuret, mediante el cual las sales de cobre en solución alcalina forman un complejo púrpura con sustancias que contienen dos o más enlaces peptídicos.

Las interferencias son mínimas, si bien el ion amonio puede acidificar la reacción, mientras que la hemoglobina y la bilirrubina se absorben en las mismas regiones del complejo de Biuret (540-560nm). La reacción del Biuret es muy utilizada en laboratorio clínico especialmente en analizadores automatizados en los que se puede determinar concentraciones proteicas de hasta 10 o 15 mg/dL.)

▪ Material

- tubos de vidrio con una capacidad de 5 mL.
- Pipetas de 5 mL.
- Pipetas de 10 mL.
- Micropipeta de 10 microlitros.
- Tips
- Gradillas

□ Equipo

- Stat fax AWARENESS TECHNOLOGY INC.

□ Reactivos

Yoduro de potasio	6mm/L
Tartrato de Potasio Sódico	21mm L
Sulfato de Cobre	6mm/L
Hidróxido de Sodio	58mm/L

□ Estándar

Albúmina Bovina
6 g/dL

□ Muestra

Suero

□ Procedimiento

	BLANCO	ESTANDAR	MUESTRA
Rvo. De trabajo	1 mL	1 mL	1 mL
Agua destilada	10 uL	---	---
Estándar	---	10 uL	---
Muestra	---	---	---

9.3.- Determinación de Albúmina

Para la determinación de Albúmina se ha empleado un set de reactivos marca ELITECH.

□ Fundamento

La cuantificación de la albúmina en presencia de otras proteínas se establece a partir de la fijación específica que ejerce la albúmina sobre ciertos colorantes, como el azul de bromofenol, el naranja de metilo, el púrpura de bromocresol y el verde de bromocresol es ampliamente utilizado en analizadores automáticos para la determinación de albúmina sérica en paralelo con el reactivo de Biuret para proteínas totales.

□ Material

- tubos de vidrio de 5 mL.
- Pipetas de 5 mL.
- Pipetas de 10 mL.
- Micropipeta de 10 microlitros. EPPENDORF
- Tips
- Gradillas

□ Equipo

- Stat fax

□ Reactivos

- Buffer succinato, pH 4.20	75mmol/L.
- Verde de bromocresol	0.14 g/L.
- Brij 35	7 mL

□ Estándar

- Albúmina bovina
5 g/dL

□ Procedimiento

	BLANCO	ESTANDAR	MUESTRA
Rvo. De trabajo	1 mL	1 mL	1 mL
Agua destilada	10 uL	---	---
Estándar	---	10 uL	---
Muestra	---	--	---

9.4.- Determinación de Globulinas

La concentración de globulina se obtiene por sustracción de la concentración de Albúmina, y de la concentración de proteínas totales.

9.5.- Determinación de la Relación Albúmina / Globulina

Al valorar las proteínas totales en el suero original y las proteínas que forman el precipitado o el sobrenadante, pueden obtenerse los valores de albúmina y globulina.

El cociente de estos valores (relación albúmina / globulina) es un factor muy utilizado, ya que pone de manifiesto las alteraciones en la composición de las proteínas séricas.

9.6.- Separación Electroforética de Proteínas séricas

□ Fundamento

La electroforesis es un método de laboratorio en el que se utiliza una corriente eléctrica controlada con la finalidad de separar biomoléculas según su tamaño y carga eléctrica a través de una matriz gelatinosa.

□ Material

- Bandas de acetato de celulosa
- Papel filtro
- Aplicador

□ Equipo

- cubeta electroforética
- Fuente de poder HYBAID PS 250

□ Reactivos

TAMPON: Ph 8.6

Veronal Ácido	1.66g
Veronal sódico	12.76 g
Agua destilada	1000 mL.

COLORANTE

NEGRO AMIDO

N.A. 10 B	0.5 G
Metanol	45 mL.
Agua destilada	45 mL.
Ácido acético	10 mL.

DECOLORANTE

Metanol	100 mL.
Agua destilada	100 mL.
Ácido acético	27 mL.

TRANSPARENTADOR

Metanol	8.4 mL.
Ácido acético	1.5 mL
Glicerina	0.1 mL.

o Equipo

Cubeta, PS-250 HYBAD.

Densitómetro

o Procedimiento

Colocar las placas de Acetato de Celulosa en la solución tampón por aproximadamente 5 a 10 minutos. Sacar la placa de la solución y colocarla en la superficie de un papel filtro para secarla.

Se ha depositado 10 microlitros de suero con el aplicador sobre la membrana de acetato de celulosa poniéndolas luego en la cubeta electroforética que ya esta preparada con el tampón de corrida, conectamos la corriente eléctrica a 200 v por 30 minutos.

Se procedió a la coloración con NA – 10 B por 5 minutos, luego la decoloración cambiando la solución decolorante por varias veces hasta que el acetato quede completamente blanco.

Se procede a su transparentación colocando el acetato en la solución transparentadora por media hora, después en la estufa a 80 ° C.

9.7.- Control de calidad

Se realizó un control de calidad con suero marca HUMATROL P

10.- RESULTADOS

Tabla1.- MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y VARIANZA DE LA CONCENTRACION DE PROTEINAS TOTALES, ALBUMINA Y GLOBULINA DE PACIENTES GESTANTES NORMALES.

	PROTEINAS TOTALES g/dL	ALBUMINA g/dL	GLOBULINAS g/dL	RELACION ALB/GLOB
Nº CASOS	24	24	24	24
X	5.75	3.396	2.35	1.455
DS	0.499	0.275	0.23	0.33
VARIAN	0.249	0.757	0.155	0.109
INT.CONF	5.557-5.953	3.287-3.505	2.28-2.45	1.324-1.586

Se han analizado 24 muestras de mujeres con un curso normal en su embarazo con una edad promedio de 23 años +/- 1.2. y 24 muestras de mujeres embarazadas con signos y síntomas de Preeclampsia con una edad promedio de 27.8 años +/- 1.3.

En las mujeres con un curso normal en su embarazo se encontró que la concentración de Proteínas Totales es 5.75 g/dL +/- 0.5. La concentración de Albúmina es 3.4 g/dl +/- 0.3 la concentración de Globulinas es 2.35 +/- 0.33 g/dL, la relación ALB/GLOB. es 1.455 +/-0.33 (Tabla 1).

Tabla 2.- MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y VARIANZA DE LA CONCENTRACION DE PROTEINAS TOTALES, ALBUMINA, GLOBULINA DE PACIENTES PREECLAMPTICAS

	PROTEINAS TOTALES g/dL	ALBUMINA g/dL	GLOBULINAS g/dL	RELACION ALB/GLOB
Nº CASOS	24	24	24	24
X	4.812	3	1.8	1.665
DS	0.765	0.546	0.21	0.544
VARIAN	0.586	0.299	0.28	0.296
INT.CONF	4.489-5.135	2.769-3.230	1.72-1.905	1.049-1.325

En las mujeres embarazadas con signos de Preeclampsia se encontró que la concentración de Proteínas Totales es de 4.812 g/dl +/- 0.8. La concentración de Albúmina es de 3 g/dL +/- 0.5. La concentración de Globulina es de 1.5 g/dL +/- 0.2. La relación ALB/GLOB es de 1.745 +/- 0.5 (Tabla 2).

Tabla 3.- MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y VARIANZA DE LA ELECTROFORESIS DE PROTEINAS EN PACIENTES NORMALES

	ALB %	ALB. g/dL	α 1Glb %	α .1Glb g/dL	α .2Glb %	α .2Glb g/dL	β Glob %	β Glob g/dL	Gam Glob %	Gam Glob g/dL
Nº PAC.	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X	54.27	3.11	5.18	0.311	10.46	0.611	13.4	0.8	15.981	0.914
DS	3.948	0.292	1.145	0.075 1	2.158	0.145	2.833	0.194	4.018	0.253
VARIAN	15.58	0.085	1.312	0.005	4.658	0.021	8.028	0.026 9	16.145	0.643
INT. Conf.	52.70 - 55.83	2.995 - 3.226	4.731 - 5.638	0.281 - 0.340	9.609 - 11.31	0.553 - 0.668	12.349 - 14.591	0.735 - 0.864	14.391- 17.571	0.814- 1.015

Se evidencia un leve descenso en las concentraciones de Proteínas Totales, y Albúmina de las mujeres embarazadas en relación a los valores normales (6 a 8 g/dL y 3 a 3.5 g/dL respectivamente).

Se observa un descenso aun mayor de las Proteínas Totales, Albúmina y Gammaglobulinas en las embarazadas con Preeclampsia respecto a las que tuvieron un curso normal en su embarazo

En las muestras de ambas poblaciones se realizó la separación Electroforética y luego el análisis por densitometría, los resultados se expresan en valores absolutos (g/dl) y valores relativos (%). Tabla 3 y Tabla 4

Tabla 4.- MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y VARIANZA DE LA ELECTROFORESIS DE PROTEINAS EN PACIENTES PREECLAMPTICA

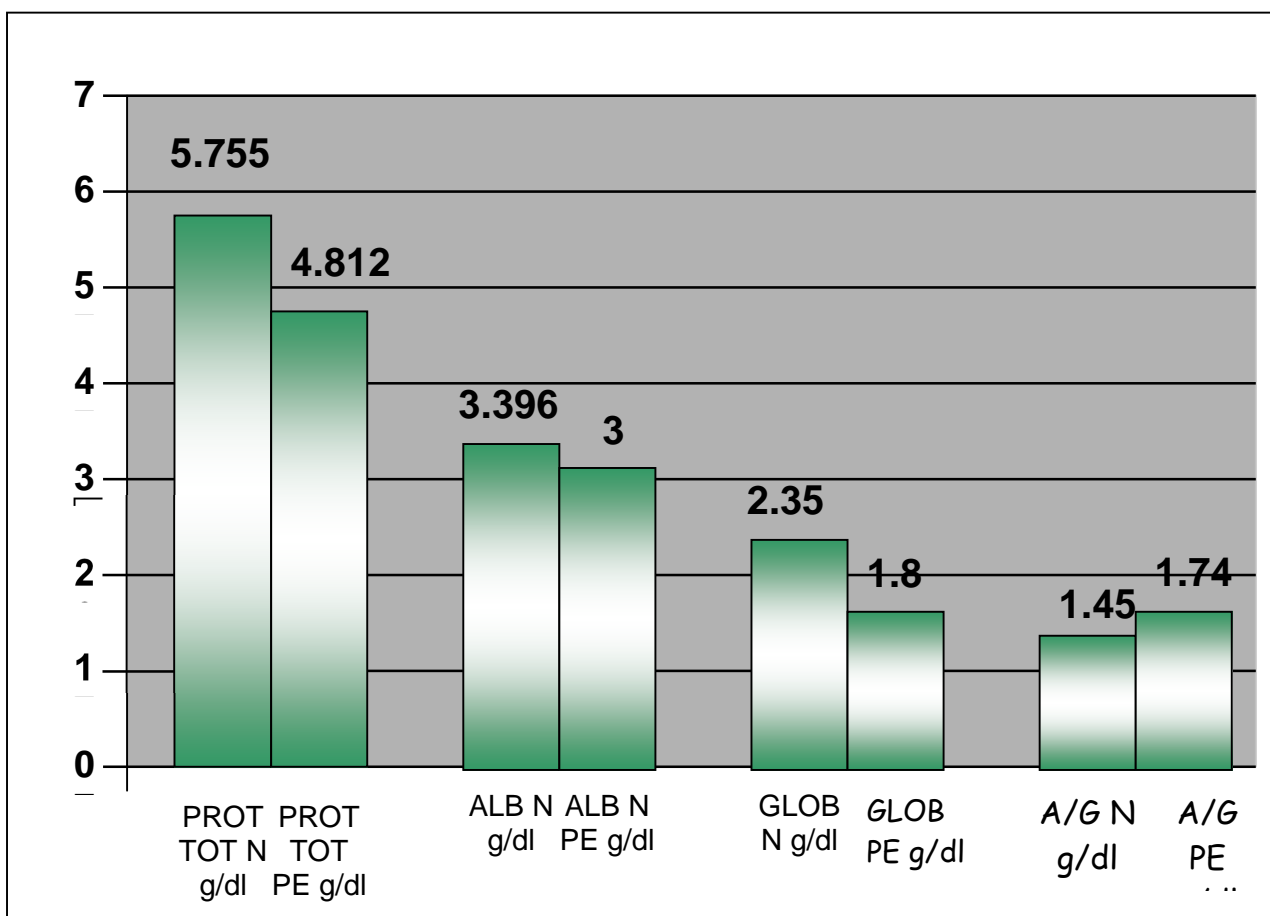
	ALB PE %	ALB PE g/dL	α 1 PE %	α 1 PE g/dL	α 2PE %	α 2PE g/dL	β GPE %	β GPE g/dL	GamPE %	Gam PE g/dL
Nº PAC.	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X	49.1	2.295	6.475	0.312	11.48 3	0.541	16.78	0.783	16.141	0.637
DS	4.09	0.509	1.596	0.126	2.08	0.128	3.414	0.188	4.151	0.261
VARIAN	16.798	0.259	2.548	0.015 9	4.327	0.016 4	11.65	0.035 3	17.231	0.068
INT. Conf.	47.373 - 50.834	2.080- 2.510	5.800 - 7.149	0.259 - 0.365	10.60 - 12.36	0.487 - 0.595	15.34 - 18.22	0.703 - 0.862	14.388 - 17.894	0.526- 0.798

Tabla 5.- COMPARACION DE LOS RESULTADOS ENTRE EMBARAZADAS NORMALES Y PREECLAMPTICAS.

	PROT TOT N g/dL	PROT TOT PE g/dL	ALB N g/dL	ALB PE g/dL	GLOB N g/dL	GLOB PE g/dL	A/G N g/dL	A/G PE g/dL
Nº CASOS	24	24	24	24	24	24	24	24
X	5.755	4.812	3.396	3	2.35	1.8	1.45	1.74
DS	0.499	0.765	0.275	0.546	0.23	0.21	0.33	0.54

Comparando los resultados de los valores obtenidos entre ambas poblaciones se observa que las concentraciones de las Proteínas Totales, Albúmina y Globulinas, de las embarazadas con Preeclampsia es inferior en relación a los valores de las embarazadas normales. (Tabla 5).

Estas diferencias se observan en la grafica N° 1



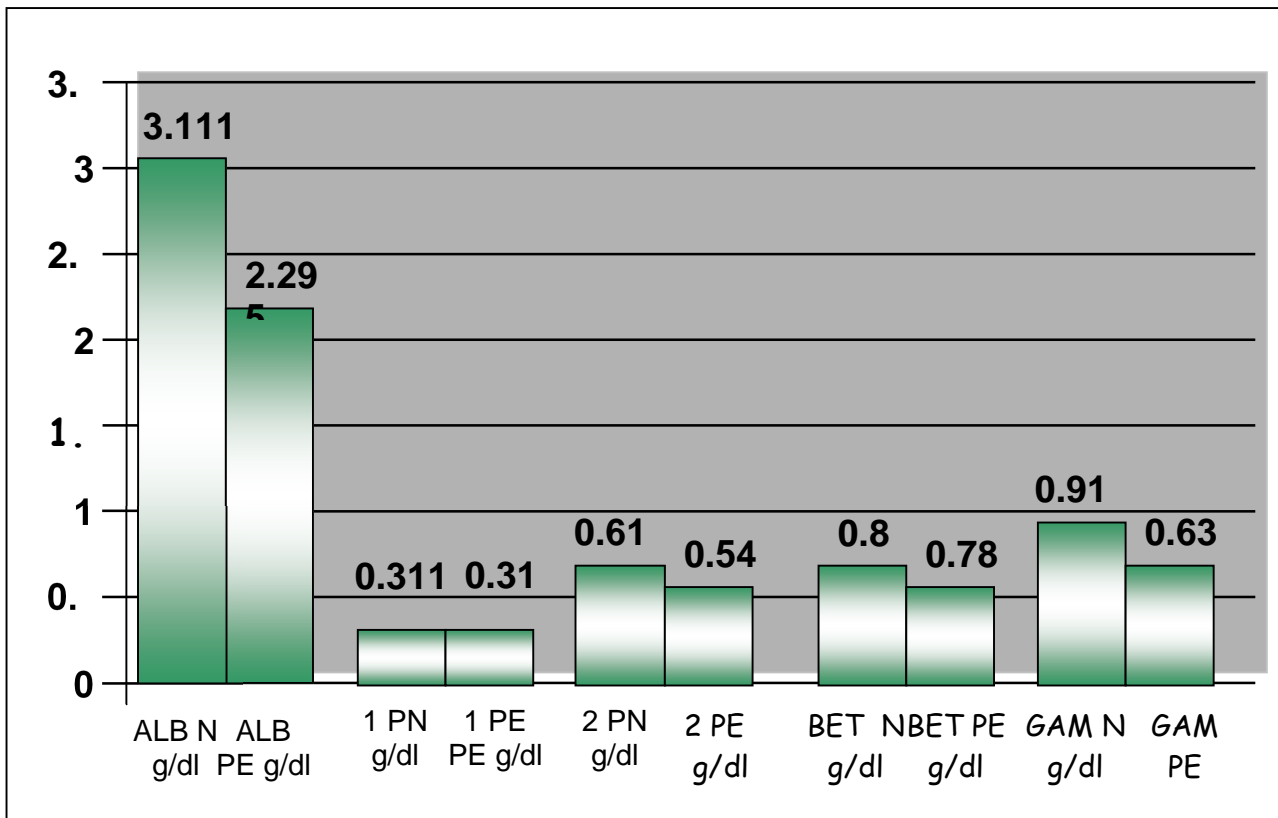
GRAF.1 Comparación de PT, Alb y Glob. Entre embarazadas con gestación normal y preeclampticas.

Tabla 6.- COMPARACION DE VALORES ABSOLUTOS DE LAS DIFERENTES FRACCIONES PROTEICAS ENTRE EMBARAZADAS NORMALES Y PREECLAMPTICAS

	ALBN g/d L	ALB PE g/d L	α 1PN g/d L	α 1PE g/d L	α 2PN g/d L	α 2PE g/d L	B PN g/d L	B PE g/d L	G PN g/d L	G PE g/d L
Nº CASOS	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X	3.11 1	2.29 5	0.311 2	0.31 2	0.61 1	0.54 1	0.8 3	0.78 3	0.91 4	0.63 7
DS	0.29 2	0.50 9	0.075 1	0.12 6	0.14 5	0.12 8	0.16 4	0.18 8	0.25 3	0.26 1

En la Tabla 6 se observan las diferencias de los valores absolutos de las fracciones proteicas obtenidas por electroforesis entre embarazadas normales y Preeclámpticas

En la grafica N° 2 se observa las diferencias de dos fracciones proteicas concretamente la Albúmina y las Gammaglobulinas.



GRAF.2 Comparación de valores absolutos entre embarazadas normales y preeclámpticas

Estas diferencias se confirmaron realizando la comparación mediante el Test de T entre ambas poblaciones.

TABLA 7.- COMPARACION MEDIANTE TEST DE T Y SIGNIFICANCIA DE LAS FRACCIONES PROTEICAS ENTRE AMBAS POBLACIONES

PROTEINAS	T		DIFER. SIGNIF.
Prot. Tot. NyP	5.3	P: 0.001	Altam. signif.
Albúmina NyP	3.6	P: 0.01	Altam. Signif.
Álbum Absol.	6.9	P: 0.001	Altam. Signif.
Alfa1 absoluto.	0.5	P: 0.9	No significativo
Alfa2 absoluto	1.65	P: 0.2	No significativo
Beta absoluto	0.4	P: 0.5	No significativo
Gamma absol.	4.4	P: 0.001	Altam. Signif.

Todos los resultados fueron analizados mediante el paquete estadístico STATA 6.0

Se realizó un Control de Calidad de Exactitud para las determinaciones Colorimétricas; para las Proteínas Totales se obtuvo 94.5 de exactitud y para la Albúmina 90.5 de exactitud.

El porcentaje de variación entre ambas se observa en la observa en la (Tabla N° 8)

TABLA N° 8.- PORCENTAJE DE VARIACION DE PROTEINAS TOTALES, ALBUMINA Y GAMMAGLOBULINAS ENTRE AMBAS POBLACIONES.

Fracción	Porcentaje
Proteínas Totales	16.3 %
Albúmina	26 %
Gammaglobulina	30%

11.- DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el siguiente trabajo muestran que las concentraciones de Proteínas Totales: 4.812 g/dL, Albúmina 2.295 g/dL y Gammaglobulinas: 0.63 g/dL se encuentran disminuidas en mujeres gestantes con signos de Preeclampsia en relación a las mujeres gestantes que tuvieron un curso normal en su embarazo, esta diferencia es altamente significativa (P: 0.001).

Esta disminución podría deberse a que en esta patología la albuminuria hace que la concentración de proteínas totales en sangre descienda, debido a que no solo es la albúmina la que se elimina en orina sino también otras fracciones proteicas como las gammaglobulinas.

La lámina basal relativamente gruesa del glomérulo renal tiene una función importante en la filtración glomerular ya que regula el paso de las moléculas grandes (proteínas plasmáticas la mayor parte) a través del glomérulo hacia el túbulo renal.

La membrana glomerular permite a las moléculas pequeñas como la inulina (5.2 K da) pasar a través de ella con tanta facilidad como el agua. Por otra parte solo una cantidad pequeña de la albúmina (869Kda), la proteína plasmática mas abundante pasa a través del glomérulo normal.

Inicialmente se considero que la filtración macromolecular dependía casi en forma exclusiva del tamaño (Peso Molecular) y de la configuración (radio molecular) de cada elemento en particular, es así que para moléculas relativamente esféricas la filtración es muy limitada cuando el radio molecular es superior a 2 nm. Y casi nula si es mayor a 4.4 nm; así por ejemplo la albúmina sérica (PM 69.000 Daltons) con un radio molecular efectivo de 35 nm se halla en el filtrado glomerular en cantidades muy pequeñas 1-3 mg/dl. En la actualidad se ha demostrado que la filtración de macromoléculas depende también de la carga eléctrica debido a que la pared de los capilares glomerulares posee carga fija negativa que facilitan o dificultan el paso de macromoléculas.

Aunque la albúmina tiene un diámetro menor que los poros no pasa con facilidad debido a las cargas negativas del sulfato de heparan y de ciertas glucoproteínas que contienen ácido sialico presentes en la lámina.

Cuando la proteinuria y el catabolismo renal de la albúmina filtrada superan la tasa de síntesis hepática de esta proteína se produce hipoalbuminemia (albúmina sérica inferior a 2 g/dl). Generalmente hay una buena correlación entre el grado de proteinemia y la gravedad de hipoalbuminemia.

Mediante la separación electroforética de las proteínas séricas además del descenso de la albúmina se comprueba una disminución de las gammaglobulinas con aumento relativo y a menudo absoluto de las alfa 2 globulinas y las beta globulinas permanecen normales.

Entre las inmunoglobulinas la IgG suele estar disminuida manteniéndose las cifras séricas de IgA, IgM, IgE normales e incluso elevadas por su mayor peso molecular, deduciendo por consiguiente que la IgG es eliminada por la orina mas que otras inmunoglobulinas.

Debido a esta perdida de proteínas existe una disminución en la presión osmótica que ocasiona una perdida de líquido al tercer espacio que explicaría la presencia de edema en las mujeres gestantes.

Esta disminución de Proteínas Totales, albúmina y gammaglobulinas en esta patología del embarazo podría constituirse un patrón característico que nos permitiría predecir la presencia de la preeclampsia a corto plazo

12.- CONCLUSIONES

Con la realización de este trabajo se logró determinar un patrón de proteínas séricas en pacientes con preeclampsia, que esta constituido por las Proteínas Totales, la Albúmina y las Gammaglobulinas.

Se observa una variación significativa entre los valores de pacientes gestantes normales y pacientes gestantes preeclampticas.

Los resultados obtenidos nos permitirían detectar a tiempo una preeclampsia, lo que ayudaría a un diagnostico oportuno en pacientes gestantes con riesgo de preeclampsia durante su embarazo.

13.- RECOMENDACIONES

Este trabajo deberá ser respaldado por posteriores estudios y dosificación de gammaglobulinas en pacientes que están cursando el primer y último trimestre de embarazo para luego implementarse programas de salud como el SUMI, ayudando así a las pacientes de bajos recursos.

Para disminuir el índice de mortalidad materno infantil a causa de la Preeclampsia, se recomienda:

- Implementar programas de salud en áreas rurales, que sean accesibles a todas las mujeres embarazadas para que puedan acceder a los controles prenatales.
- Realizar la determinación de concentraciones de Proteínas Totales, Albúmina y Gammaglobulinas para detectar a tiempo la Preeclampsia.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Sandoval Jiménez: "Mortalidad Materno –infantil". Rev. Cubana Cir. Oct-Dic. 2000, vol. 41 N°4 Pág. 10-14. ISS.0034-7493
2. - Valdes Fernandez, Luís Manuel. Rev. Medica. HERED, Oct/ Dic. 2002, vol. 16 N° 6 Pág. 123-124. ISSN 1018-1030
3. - Todd-Sanford-Davidson. DIAGNÓSTICO y tratamiento clínico. Tomo I ed. 8° Salvat Editores S.A. Pág. 233-240-440-702
- 4.- López Grosman, Hugo Bellora .Educación Continua. Rev. Arg . ANEST. Dic. 1999, 54:1 Pág.47-48
- 5.- Ulises Garay: Área académica de clínica los Condes. Rev. Medica. Vol. 12 N°1 Págs. 28-32
- 6.- Ana Cristy Ugarte Guzmán: "Contribución a una formación con excelencia ".WWW. paraparticpargaleo.com.
- 7.- HARPER: Bioquímica N° 16 ed. México. ED. El Manual Moderno. Pág.133-138
- 8.- Schwarz-Sala-Duverges: Obstetricia. 5ed. 1998. Editorial El Ateneo. Pág.234-248
- 9.- ROSENWASSER: "Tratado de Obstetricia" Edición Panamericana Tomo II Buenos Aires. Págs. 1240-1244
- 10.- J. M. González de Buitrago Arriero "Bioquímica Clínica" McGraw-Hill. Interamericana. Impreso en España. Pág. 65-70

11.-Jorge Ergueta Collao:" Fisiopatología Clínica" 1° ed. Editorial Gramo. 1998 Pág. 56-57-70

12.- Natalia Paola Quintana, Diego Federico Rey, Tamara Gisela. Rev. de postrado de la VI cátedra de medicina N° 133. Pág. 38-39

13.- A. Gutiérrez, Ma. Herranz, M. Bellón: "Protocolo de Actuación ante la preeclampsia; nuestra experiencia "Enero/Feb. 2002 vol. XIV N° pag.213-215

14.-MOSBY/DAYMAS: Diccionario Lexus de la Salud. 1°ed. Editorial Mosby Libros 2002 pág.410-411

15.www.ambienteecologico.com/ediciones/diccionarioEcologico/diccionarioEcologico.php3

16.www.roche.com.mx/AreasTerapeuticas/Cancer/Mama/Despues/DespuesGlosario_ES.htm

17.-www.oni.escuelas.edu.ar/olimpi99/segregacion-genetica/glosario.htm

18 .-oscarmm.mayo.uson.mx/alimentos.htm

19.- www.virtual.unal.edu.co/.../01_01_13_14.htm

20 .-tiwanacu.wordpress.com/.../

21.- www.juntadeandalucia.es/.../pprotein.html

ANEXOS

DEDICATORIA

**Dedico este trabajo a la Universidad Mayor de San Andrés
Y a todos los docentes que han inculcado en mi la formación
profesional.**

**En especial a mis asesores y tribunales por su paciencia y gran
colaboración en la realización de este trabajo.**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la fortaleza que puso en mí.

A mi familia, amigos, decentes, por el gran apoyo e interés que me brindaron para la culminación de este trabajo.

INDICE

RESUMEN.....	
1.- INTRODUCCION.....	3
2.-ANTECEDENTES.....	4
3.-MARCO TEORICO.....	5
3.1.- Proteínas.....	5
3.1.2.-Proteínas Totales.....	12
3.1.3.-Proteínas Específicas.....	20
3.1.4.- Separación.....	20
3.2.- La Albúmina.....	21
3.3.-Alfa 1 Glicoproteína Globulina.....	24
3.3.1.- Alfa 1 Glicoproteína Acida.....	24
3.3.2.- Alfa 1 Antitripsina.....	24
3.4.-Alfa 2 Glicoproteína Globulina.....	25
3.4.1.-Alfa 2 Macroglobulina.....	25
3.4.2.-Ceruloplasmina.....	25
3.4.3.-Haptoglobina.....	25
3.5.-Beta Glucoproteina Globulina.....	26
3.5.1.-Transferrina.....	26
3.5.2.-Beta 2 Microglobulina.....	27
3.6.-Gammaglobulina.....	27
3.6.1.-Inmunoglobulinas.....	27
3.6.2.-Inmunoglobulinas G.....	29
3.6.3.-Inmunoglobulinas M.....	29
3.6.4.-Inmunoglobulinas A.....	30
3.6.5.-Inmunoglobulinas D.....	31
3.6.6.-Inmunoglobulinas E.....	32
3.6.7.-Electroforesis.....	33
3.7.- Preclampsia.....	35
3.8.-Terminología.....	37
3.9.-Clasificación.....	47

3.9.1.- Hipertensión inducida por el embarazo.....	47
3.9.2.-Eclampsia.....	47
3.9.3.-Hipertensión Crónica.....	47
3.9.4.-Hipertensión Crónica Agravada.....	47
3.9.5.-Hipertensión Transitoria.....	48
3.10.- Fisiopatología.....	53
3.10.1.- Presión Arterial.....	53
3.11.- Cambios Vasculares Uterinos.....	55
3.11.1.-Eclampsia.....	57
3.12.- Factores de Riesgo.....	58
3.12.1.- Patologías Asociadas.....	59
3.13.-Etiología.....	61
4.- JUSTIFICACION.....	62
5.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	62
6.-PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	62
7.-OBJETIVOS.....	63
7.1.-Objetivo General.....	63
7.2.-Objetivo Especifico.....	63
8.-DISEÑO METODOLOGICO.....	63
8.1.-Tipo de Estudio.....	63
8.2.-Población.-.....	63
8.3.-Tamaño Muestral.....	64
8.4.-Lugar y Tiempo.....	64
8.5.-Material y Métodos.....	65
9.- DISEÑO TEOICO.....	65
9.1.-Toma de Muestra.....	66
9.2.- Determinación de Proteínas Totales.....	66
9.3.-Determinación de Albúmina.....	67
9.4.-Determinacion de Globulinas.....	68
9.5.-Determinacion de la relación Albúmina/Globulina.....	69
9.6.-Separación Electroforética de Proteínas Sericas.....	69
9.7.-Control de Calidad.....	70

10.- RESULTADOS.....	71
11.- DISCUSIÓN.....	76
12.-CONCLUSIONES.....	78
13.-RECOMENDACIONES.....	79
14.- BIBLIOGRAFIA.....	80

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS**

CARRERA DE BIOQUIMICA



**“PATRON DE PROTEINAS SERICAS EN PREECLAMPSIA
COMO PREDICTOR DE LA EVOLUCION CLINICA”**

**Elaborado por:
Kathya Ivana Foronda**

**Tesina de grado para optar al título de licenciatura en
Bioquímica**

**ASCESORES: Dra. Rosario Peñaloza I.
Dr. Ricardo Amaru**

La Paz- Bolivia

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS**

CARRERA DE BIOQUIMICA



**“PATRON DE PROTEINAS SERICAS EN PREECLAMPSIA
COMO PREDICTOR DE LA EVOLUCION CLINICA”**

**Tesina de grado para optar al título de licenciatura en
Bioquímica**

Kathya Ivana Foronda

La Paz- Bolivia