

Palabras clave

Preeclampsia, eclampsia, invasión trofoblástica, factores angiogénicos, activación endotelial, estrés oxidativo, autoanticuerpos agonistas.

Abreviaturas utilizadas

PE: preeclampsia
PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno
TIMP-1: inhibidor tisular de las metaloproteinasas
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
PIGF: factor de crecimiento placentario
sFlt-1: fms-like tyrosine kinase 1
Ang II: angiotensina II
AT1-AA: autoanticuerpo del receptor de angiotensina 1
HLA: antígenos leucocitarios humanos (antígeno de histocompatibilidad)
Th: linfocitos T Helper
IL: interleuquina
STBM: micro vellosidades del sinciotrofoblasto
RCIU: restricción del crecimiento intrauterino
AT1: receptor de angiotensina 1
ROS: especies reactivas de oxígeno
TNF α 1: Factor de necrosis tumoral alfa 1
ET-1: Endotelina-I
SRA: sistema Renina Angiotensina
ON: óxido nítrico
PGI₂: prostaciclina
RI: resistencia a la insulina

Síntesis Inicial

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que afecta únicamente al embarazo humano.

Es el estadio final de una cadena de eventos que comienzan incluso antes de la concepción que se caracteriza por una respuesta inmunológica anormal de la madre como respuesta a la implantación del producto de la concepción.

Se caracteriza por una función endotelial alterada, activación de la cascada de la coagulación y agregación plaquetaria.

Presenta un período de evolución preclínico, antes de las 20 semanas de gestación y una etapa clínica que comienza en la segunda mitad del embarazo caracterizada por hipertensión, proteinuria y otras alteraciones sistémicas.

INTRODUCCIÓN

La PE es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que afecta únicamente al embarazo humano. Es una complicación grave que puede manifestarse en la segunda mitad del embarazo, en el parto o en el puerperio inmediato, siendo una importante causa de mortalidad materna y de morbilidad perinatal.¹

La misma se caracteriza por una respuesta materna, inmunológica – vascular, anormal a la implantación del producto de la concepción, que se manifiesta a través de una función endotelial alterada, representada por la activación de la cascada de la coagulación, y un aumento de la resistencia vascular periférica y de la agregación plaquetaria.²

La enfermedad tiene un periodo de evolución preclínico, antes de las 20 semanas de gestación, y un periodo clínico

el cual se presenta en la segunda mitad del embarazo con hipertensión, proteinuria y otras alteraciones sistémicas siendo el estadio final de una cadena de eventos que comienzan incluso antes de la concepción.

Se asocia a factores de riesgo como: historia de PE familiar o PE en un embarazo previo, primiparidad, embarazo múltiple, obesidad, trombofilias y enfermedades crónicas preexistentes tales como hipertensión, resistencia a la insulina o diabetes.

El síndrome materno caracterizado por hipertensión y proteinuria, con o sin afección multisistémica, en los casos más graves se asocia a un síndrome fetal compuesto por restricción del crecimiento, oligohidramnios e hipoxia fetal.³

ADAPTACIÓN INMUNE MATERNA AL FETO

El sistema inmune materno necesita adaptarse o regularse para recibir al feto. Esta condición puede ser adquirida por la exposición prolongada al semen, un embarazo anterior normal pero también por un aborto. Una respuesta materna anormal durante el periodo de placentación, es un importante factor predisponente, pero no la causa de la PE.⁴ Por lo tanto, la placentación anormal es una enfermedad independiente, producida por los genes fetales (paternos) que provocan una cascada de eventos moleculares y celulares que pueden interferir con la evolución normal del embarazo. Generan en la madre una respuesta inflamatoria exagerada que, probablemente asociada a una susceptibilidad particular del endotelio generada por factores de riesgo (diabetes, hipertensión o enfermedades relacionadas con el endotelio), desencadena el llamado síndrome materno de esta enfermedad.

Las mujeres que han tenido exposición al esperma por un corto período de tiempo antes de la gestación, presentan un aumento del riesgo de PE, explicando porque es más frecuente en nulíparas, o en mujeres que cambian de pareja. El intervalo intergenésico prolongado también aumenta el riesgo de PE. Por ello se ha propuesto que el cambio de pareja aumenta el riesgo de PE, sin embargo en un metaanálisis sobre el tema ponen en duda este concepto y hoy la discusión está centrada en la pregunta sobre que es más relevante: el cambio de pareja o un intervalo prolongado entre embarazos.⁵⁻⁶

En la PE se encuentra un efecto antiinvasivo característico de esta enfermedad generado por un desequilibrio entre factores fibrinolíticos e inhibidores, caracterizados por un aumento del PAI-1 y TIMP-1, asociado a una disminución de la urocinasa y metaloproteasas. También se demostró que en el proceso de invasión de la pared uterina, las células epiteliales del citotrofoblasto reemplazan su receptor por moléculas de adhesión típicas de la célula endotelial como las caderinas del endotelio vascular, la molécula de adhesión celular vascular-1, la molécula de adhesión plaquetaria endotelial y las $\alpha V\beta 3$ integrinas. Este proceso de conversión del fenotipo epitelial a endotelial está limitado a las células del citotrofoblasto que abandonan el compartimiento fetal y no a las que pertenecen a las vellosidades placentarias.⁷

Entre las 9 y 12 semanas de gestación el flujo en el espacio intervilloso es mínimo produciendo una hipoxia relativa que genera la liberación de factores angiogénicos. Luego de las 12 semanas de gestación se restablece el flujo.

En las formas graves de la PE se produce la destrucción precoz de la interfase feto-materna, probablemente causada por una diferenciación anormal del citotrofoblasto dentro de la pared uterina que provoca el inicio de una apoptosis exagerada generando un importante pasaje de partículas de membranas de las vellosidades del sincitotrofoblasto, ADN fetal libre y citokeratina, a la circulación materna. Éste fenómeno también se produce en el embarazo normal, pero en menor medida.⁷

FACTORES ANGIOGÉNICOS

Recientes investigaciones han centrado su atención en algunos factores circulantes relacionados con la angiogénesis.

El citotrofoblasto expresa moléculas de VEGF cuyo rol es regular la angiogénesis.

Maynard y colaboradores investigaron la sFlt-1, una proteína antiangiogénica que se encuentra incrementada en el suero y la placenta de mujeres preeclámpticas, y se une a los receptores dominantes del PIGF y del VEGF, impidiendo la interacción de éstos con el receptor de la superficie de la célula endotelial. Esto resulta en una disminución de las concentraciones circulantes de PIGF libre y VEGF libre. Se ha demostrado que la sFlt-1 administrada a ratas preñadas induce hipertensión, proteinuria y glomeruloendoteliosis. También la administración de inhibidores de la señal de VEGF en un intento del tratamiento del cáncer con factores antiangiogénicos, produjo hipertensión y proteinuria en los pacientes tratados. Estas observaciones sugieren que un aumento de sFlt-1 juega un rol en la patogénesis de la PE. Levine y colaboradores estudiaron este tema utilizando muestras de sangre congeladas de pacientes que se incluyeron en el trabajo sobre prevención de la PE con calcio (CPEP Trial). Los resultados demostraron que las mujeres de menos de 37 semanas de gestación con PE o PE asociada presentaron niveles elevados de sFlt-1 y bajos niveles de PIGF comparados con mujeres que padecieron PE al término de la gestación o PE sin RCIU asociado. Concluyeron que las mujeres con bajas concentraciones de PIGF desde etapas tempranas de la gestación tienen un riesgo mayor de PE. En el embarazo normal, durante el segundo trimestre, las concentraciones de PIGF están elevadas y los niveles de sFlt-1 disminuidos.⁸

AUTOANTICUERPOS AGONISTAS DEL RECEPTOR AT1

Las pacientes preeclámpticas presentan una exagerada respuesta a los agentes vasopresores como la Ang II, sin que exista un incremento de los niveles circulantes de la misma. Este fenómeno se relaciona con la expresión aumentada del receptor AT1.

Los autoanticuerpos agonistas pueden ser el nexo entre la alteración de la perfusión placentaria y el síndrome materno de la PE.

La fracción de IgG de pacientes preeclámpticas contiene un AT1-AA que estimula al receptor AT1.

El AT1-AA y la Ang II estimulan el receptor AT1 e inician la cascada que resulta en un aumento de la expresión de factor tisular.

Anticuerpos agonistas del receptor AT1 de pacientes preeclámpticas, estimulan la oxidasa NADPH (enzima oxidoreductasa).

La Ang II y AT1-AA aumentan la producción de PAI-1 y de algunos componentes de la oxidasa NADPH.

La oxidasa NADPH es potencialmente una fuente de ROS y puede incrementar la expresión de NF-Kappa B en la PE. Esto sugiere que la activación de la oxidasa NADPH por medio de AT1-AA puede contribuir a la producción de ROS y participar en la respuesta inflamatoria en la PE.⁹

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS QUE REGULAN LA INVASIÓN TROFOBLÁSTICA

Todos los individuos expresan simultáneamente en la superficie celular las moléculas de clase II, HLA-DQ, HLA-DR y HLA-DP. Éstas modulan la actividad del factor de necrosis tumoral alfa, citoquina que controla la apoptosis, la cual al pasar a la circulación materna probablemente participa en el daño multisistémico de la PE.

El sinciotrofoblasto no produce HLA clásico. Pero el citotrofoblasto invasor expresa antígenos HLA-G y HLA-E. El primero tiene un importante rol de protección sobre el efecto citotóxico, mediado por las células NK (*"natural killer"*).

En el embarazo humano normal hay una disminución de la expresión del HLA A y B y un aumento de la expresión del HLA-G en la interfase feto-materna.

La función del HLA-G es actuar como inmunosupresor específico durante el embarazo, favoreciendo la implantación mediante la regulación de la actividad de los linfocitos citolítico natural (NK). También aumenta la expresión del HLA-E y participa en la regulación de la angiogénesis de las vellosidades coriónicas controlando la invasión trofoblástica tardía.

Las células NK uterinas tienen la capacidad de unirse al HLA-G, a través de receptores inhibitorios y de esta manera frenan su actividad citotóxica.

El antígeno de histocompatibilidad HLA-C del trofoblasto fetal es polimórfico presentando múltiples uniones con los receptores KIR de las células NK.¹⁰

CITOQUINAS Y BALANCE Th1/Th2

Los Th se diferencian en dos subgrupos con funciones y patrones de liberación de citoquinas distintos.

Los Th1 secretan: IL-2, TNF- α e interferón γ .

Los Th2 secretan: IL-4, IL-5, IL-10.

Ambos secretan: IL-3, IL-6, IL-12, IL-13, TNF- α , y quimioquinas.

Los Th1 inducen inmunidad celular, mientras que los Th2 estimulan la formación de anticuerpos. Cuando se activa el

perfil Th1, las citoquinas activan las células T citotóxicas y las células NK, ampliando aún más su efecto citotóxico.

En el embarazo normal el perfil Th2 es dominante, mientras que en la PE domina el Th1.¹¹

APOPTOSIS

La apoptosis, en el embarazo normal, participa en el proceso de invasión trofoblástica remodelando la superficie del sincicio de forma controlada.

Evaluadas por la técnica de TUNEL, se ha encontrado un aumento de proteínas apoptóticas p53 y Bax y una disminución en la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2. Una hipótesis sugiere que la hipoxia placentaria sería el factor predisponente que desencadena la apoptosis, mediada por un aumento de la p53 y del TNF- α .

El mayor inductor de este efecto patológico es el estrés oxidativo generado por la isquemia placentaria y la reperfusión subsiguiente.

Una adaptación materna anormal al feto durante el embarazo puede modificar la apoptosis por liberación de algunos citoquinas como: IL2, interferón γ , TNF α y FAS-FAS líquidos, liberando partículas placentarias a la circulación materna y generando mayor respuesta inflamatoria.¹²

PREECLAMPSIA Y AGENTES VASOPRESORES

La concentración de los agentes vasopresores: Ang II y norepinefrina no reveló diferencias entre las embarazadas normotensas y las preeclámpticas. Por lo tanto, no existe sustrato científico para pensar que el aumento de la resistencia periférica sea debido a un aumento de las sustancias vasopresoras circulantes.

En la PE hay un aumento de la sensibilidad vascular a la acción de los agentes vasopresores, como expuso Gant en sus trabajos de principio de la 1970. Estudios posteriores completaron el concepto anterior, al encontrar una disminución de la producción de PGI2 secretada por el endotelio vascular (vasodilatador, antiagregante plaquetario) y un aumento de tromboxano. La embarazada normotensa presenta cantidades suficientes de PGI2, por ello a pesar del aumento del volumen minuto cardíaco, del volumen plasmático y de los niveles de renina circulante, no se produce elevación de la presión arterial.

En la PE se invierte la relación entre PGI2 y tromboxano a favor de este último, contribuyendo al aumento de la presión arterial y a la activación de la cadena de la coagulación.¹³

ACTIVACIÓN ENDOTELIAL

El rasgo clínico más importante en la PE es la alteración de la función de la célula endotelial. La activación endotelial inadecuada, se asocia a una reacción inflamatoria intravascular generalizada que incluye los leucocitos, la cascada de coagulación y el sistema de complemento.

El endotelio tiene un rol principal en el SRA dado que la enzima convertidora de la angiotensina que transforma la Ang I en Ang II está presente en la superficie luminal de sus células. Su potente efecto vasoconstrictor resulta de la suma de un efecto directo sobre la célula del músculo liso y otro efecto indirecto por aumento de la síntesis de ET-1 por la célula endotelial. El SRA también degrada la bradiquinina (potente vasodilatador). A pesar de que la PE se acompaña de hipovolemia, no existe estimulación del SRA.

La ET-1 es un vasoconstrictor endógeno que estimula la liberación de ON y PGI₂, los cuales inhiben su síntesis, estableciendo un mecanismo de retroalimentación negativa que atenúa su efecto vasoconstrictor.

El ON es: vasodilatador, antiproliferativo (inhibe la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular), antiagregante plaquetario, modulador de la apoptosis y de la permeabilidad endotelial.

La dimetil-arginina asimétrica es un inhibidor endógeno de la enzima ON sintetasa, que compite uniéndose a su sustrato natural, la L-arginina. Las pacientes que desarrollan PE tienen aumentadas las concentraciones de dimetil-arginina asimétrica entre las 23-25 semanas de gestación, demostrando la importancia del ON en esta enfermedad.¹³⁻¹⁴

ESTRÉS OXIDATIVO

Probablemente sea el eslabón que relaciona el déficit de perfusión placentaria al síndrome materno. Está limitado por el efecto de los barredores o moléculas antioxidantes.

Las STBM están en contacto directo con la sangre materna y puede amplificar la alteración de la función endotelial con liberación de citoquinas y generar radicales libres de oxígeno alterando el tono vascular en forma directa por contracción del músculo liso o por reducción de la secreción de PGI₂.

La hipoxia placentaria produce citoquinas que potencialmente pueden generar estrés oxidativo.¹⁴

PREECLAMPSIA Y ATEROSCLEROSIS

La PE, la aterosclerosis y la diabetes tienen una dislipemia como rasgo en común, representado por aumento de las partículas de baja densidad del colesterol LDL y de los triglicéridos, asociado a una disminución del colesterol HDL. El LDL oxidado aumenta la expresión de moléculas de adhesión alterando la función endotelial.

ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

En la PE hay un aumento de la activación de neutrófilos y plaquetas. Este fenómeno llega a su máxima expresión en el síndrome HELLP cuando las plaquetas, en un intento de reparar ese daño multisistémico, se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos liberando sustancias ricas en tromboxano A₂ y serotonina. Esto produce mayor vasoconstricción, aumento de la agregación plaquetaria local y formación de fibrina.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La secreción de insulina aumenta progresivamente durante el embarazo normal, llegando a su pico máximo en el tercer trimestre y retornando rápidamente a valores normales luego del parto. Este fenómeno está relacionado con cambios en las concentraciones hormonales de lactógeno placentario humano, cortisol, progesterona y estrógenos.

El aumento de la RI se asocia con hipertensión durante el embarazo y PE. Además, la RI se relaciona a algunas patologías como la diabetes gestacional, el síndrome de ovario poliquístico, la obesidad y la ganancia excesiva de peso.

La hipertensión y la RI pueden compartir algunos rasgos como hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipemia, aumento del PAI-1, resistencia a la leptina, TNF- α , elevación de andrógenos y globulina fijadora de hormonas sexuales disminuida. La RI aumentada en el primer trimestre se relacionó con la PE.¹⁵

Bibliografía sugerida

- Villar J, Say L, Gülmezoglu M y col. Eclampsia and preeclampsia: a worldwide health problem for 2000 years. En: Critchley H, MacLean A, Poston L, Walker J, editors. Preeclampsia. London: RCOG Press; 2003.p.189-207.
- Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? BJOG 2004; 111:298-302.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005; 365:785-799.
- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 499-506.
- Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis-does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis. J Reprod Immunol 2003;59:245-251.
- Zhang J, Patel G. Partner change and perinatal outcomes: a systematic review. Paediatr Perinat Epidemiol 2007;21:46-57.
- Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M y col. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? J Clin Invest 1997; 99:2139-2151.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, y col. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 2004; 350: 672-683.
- Dechend R, Homuth V, Wallukat G y col. AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. Circulation 2000;101:2382-2387.
- Kilpatrick DC. Influence of human leukocyte antigen and tumour necrosis factor genes on the development of pre-eclampsia. Hum Reprod Update 1999;5:94-102.
- Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. Clin Exp Immunol 2003; 131: 490-497.
- Galán A, Herrero R, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Embryonic regulation of endometrial epithelial apoptosis during human implantation. Hum Reprod 2000;15:74-80.
- Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-1375.
- Fiore G, Florio P, Micheli L y col. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4205-4210.
- Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1563-1568.