

TRABAJO FIN DE GRADO
[GRADO EN MEDICINA]

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA ETIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA

autora _

Lucía Paz Fajardo

director _

Dr. J.R. De Miguel Sesmero

codirector _

Dr. G. Ocejo-Vinyals

...a pesar de decenios de investigación, los trastornos hipertensivos, figuran como los problemas más importantes e interesantes no resueltos de la Obstetricia...

Cunningham et al, 2011

- ❖ RESUMEN/ABSTRACT Pg 3
- ❖ INTRODUCCIÓN Y DESARROLLO Pg 4-42
- ❖ EPÍLOGO Pg 43
- ❖ BIBLIOGRAFÍA Pg 44-47
- ❖ AGRADECIMIENTOS Pg 48

❖ RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

La patología preecláptica es de suma importancia en lo que a la atención a la gestante se refiere, por la elevada morbimortalidad que puede suponer si no se previene o trata correctamente, y es importante tenerla presente ya que aparece en el 5% de todos los embarazos.

He tratado de enfocar esta revisión sobre la preeclampsia como una forma de rechazo agudo, analizando las interacciones inmunológicas que se producen entre madre y embrión. Además, se ha revisado el papel de las distintas células inmunológicas implicadas así como los factores solubles producidos por estas y otras moléculas envueltas en la etiopatogenia y fisiopatología de esta enfermedad. Se ha intentado analizar la preeclampsia desde el punto de vista de una pérdida de mecanismos responsables del mantenimiento de tolerancia inmunológica desencadenándose así una respuesta inmune. Por otra parte he revisado los eventos adversos endoteliales implicados en la preeclampsia así como las consecuencias de los mismos.

Aunque son muchos los estudios que se han hecho sobre esta enfermedad, son aún numerosos los interrogantes acerca de muchos de los mecanismos implicados, por lo que el estudio de esta patología está aún lejos de ser concluido.

ABSTRACT

Preeclampsia is a very frequent condition during pregnancy, with high risk of complications, mainly connected to hypertension. It represents one of the most important causes of morbidity and mortality and appears in about 5% of all pregnancies.

The main goal of this work is to summarize the different immunological mechanisms involved in the pathogenesis of the preeclampsia.

I have tried to carry out this review focusing on preeclampsia like a way of acute graft versus host rejection, due to the existing immunological mismatches between the mother and the embryo. Thus, I have reviewed the role of the different immune cells and their soluble products together with other molecules involved in the pathophysiology of the preeclampsia. Furthermore, I have analyzed the preeclampsia from a point of view of the loss of several mechanisms responsible for the maintenance of the immune tolerance which could lead to the development of an immune response.

On the other hand, I have reviewed some of the endothelial events that have been found involved or related with the appearance of preeclampsia. In spite of the great number of reported mechanisms, further studies are needed to elucidate the complete knowledge of the pathogeny and pathophysiology of this disease.

❖ INTRODUCCIÓN Y DESARROLLO. Índice.

1. INTRODUCCIÓN Pg 6
2. CLASIFICACIÓN TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Pg 6-7
 - 2.1. Hipertensión crónica
 - 2.2. Preeclampsia
 - 2.3. Preeclampsia superpuesta
 - 2.4. Hipertensión gestacional
 - 2.5. Eclampsia
3. DIAGNÓSTICO SEGÚN GRAVEDAD DEL CUADRO Pg 8-12
 - 3.1. Hipertensión gestacional
 - 3.2. Preeclampsia
 - 3.3. Eclampsia
 - 3.4. Síndrome Hellp
4. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA Pg 13-36
 - 4.1. Etiopatogenia, Factores inmunológicos Pg 13-26
 - 4.1.1. Células implicadas**
 - 4.1.1.1. Células reguladoras (Linfocitos T)
 - 4.1.1.2. Células NK y receptores KIR
 - Interacciones NK con el sistema HLA
 - 4.1.1.3. Células presentadoras de antígenos
 - Células dendríticas
 - Macrófagos
 - Linfocitos B

4.1.2. Factores solubles

4.1.2.1. Citocinas

-Interleucinas

-Quimiocinas

4.1.2.2. Selectinas

4.1.2.3. Metaloproteasas

4.2. Fisiopatología. Pg 27-36

4.2.1. Feto como injerto. Tolerancia

4.2.2. Invasión trofoblástica

4.2.3. Cambios inflamatorios y vasculares

4.2.4. Factores genéticos

4.2.5. Investigaciones futuras

5. PREVENCIÓN Pg 37-40

5.1. Detección prenatal temprana

5.2. Terminación del embarazo

5.3. Farmacoterapia antihipertensiva

5.4. Prevención secundaria

6. CONSIDERACIONES FINALES Pg 41-42

1. INTRODUCCIÓN:

Los trastornos que cursan con hipertensión durante el embarazo son frecuentes y junto con la hemorragia y la infección son causa de elevada mortalidad.

Aún no se conoce del todo el modo en el que el embarazo incita a la hipertensión arterial o supone un agravamiento de la misma, si bien es cierto, se han postulado diversas teorías acerca de la causa de este acontecimiento.

La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre al circular por las arterias para llevar oxígeno a todo el organismo. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg) y se expresa clínicamente con un valor máximo y mínimo que corresponden con la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente.

En la clínica, se considera hipertensión cuando la presión sistólica iguala o supera los 140 mmHg y la presión diastólica iguala o supera los 90 mmHg, considerándose normal una presión arterial de 120/80mmHg. Si un aumento significativo de estas cifras ya supone un riesgo para la salud de la población general, esto se agrava aún más cuando se trata de la mujer embarazada, ya que se pone en riesgo tanto la vida de la madre como la del feto.

Cuando en la mujer embarazada se produce hipertensión arterial, acontecen una serie de fenómenos que aumentarán de gravedad tanto para la madre como para el feto conforme aumenten los valores de presión arterial, de manera proporcional.

2. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

El NHBPEP (Nacional high blood pressure education program) hace en el año 2000 una modificación a la clasificación establecida por la CHS (Canadian Hipertension Society) y clasifica a la hipertensión gestacional de la siguiente manera:

TIPOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Hipertensión crónica	Gestante con hipertensión conocida previa al embarazo, o diagnosticada antes de la 20 semana.
Preeclampsia	Gestante previamente normotensa de más de 20 semanas con: -hipertensión -proteínuria de nueva aparición $\geq 0.3\text{g}/24\text{h}$ -otros hallazgos característicos de preeclampsia
Preeclampsia superpuesta (sobre hipertensión crónica)	Gestante con hipertensión crónica, de más de 20 semanas con: -exacerbación de la hipertensión -proteínuria de nueva presentación o incremento de la preexistente -otros hallazgos característicos de preeclampsia
Hipertensión gestacional	Gestante previamente normotensa, de más de 20 semanas con: -hipertensión de nueva aparición, sin proteinuria acompañante, que desaparece en los primeros tres meses postparto
Eclampsia	Gestante con preeclampsia que presenta convulsiones generalizadas que no pueden atribuirse a otras causas, antes, durante o después del parto.

TABLA 1: Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo según el NHBPEP. Tomada del libro *Williams Ginecología*. 22nd ed.

3. DIAGNÓSTICO SEGÚN GRAVEDAD DEL CUADRO

Según la GRAVEDAD de los fenómenos que acontecen podemos determinar:

3.1. HIPERTENSIÓN GESTACIONAL:

Se diagnostica en aquellas mujeres en las que la presión arterial alcanza o supera los 140/90 mmHg por primera vez en el embarazo, pero sin proteinuria. Se denomina hipertensión transitoria si no aparece preeclampsia y la presión arterial normal ha vuelto a la normalidad hacia la 12 semana postparto.

Para llegar al diagnóstico final de la mujer no padece hipertensión gestacional es necesario que pasen varias semanas tras el parto, es pues, un diagnóstico de exclusión.

Si la presión arterial de la madre aumenta de forma importante hacia la 20 semana del embarazo, es peligroso (sobre todo para el feto) no actuar alegando simplemente que no existe aún proteinuria. Esto es importante porque se ha observado que el 10% de las crisis convulsivas eclámpticas aparecen antes de poder identificar proteinuria manifiesta.

Cuando la presión arterial comienza a aumentar están en riesgo tanto al madre como el feto, y si bien es cierto que la proteinuria es signo de enfermedad hipertensiva en empeoramiento, no debemos esperar que aparezca para actuar.

3.2. PREECLAMPSIA:

Se entiende este concepto como un síndrome del embarazo que cursa con disminución de riego sanguíneo de órganos, tanto por un fenómeno de vasoespasmo como por activación de células endoteliales.

La proteinuria es un signo importante de preeclampsia y en ausencia de este, el diagnóstico de esta enfermedad es cuestionable. Entendemos como proteinuria importante:

- La que supera los 300mg/dL en orina de 24 horas, o
- 30mg/dL persistentes en pruebas obtenidas al azar

Los niveles de proteinuria pueden variar mucho en un periodo de 24 horas, incluso en los casos más graves. Es por esto que no podemos fiarnos de una muestra única, porque puede que no refleje una proteinuria importante cuando en otro momento sí se reflejaría.

Es importante remarcar que tanto la proteinuria como otras alteraciones en el estudio histológico glomerular aparecen en etapas muy avanzadas. Quiere esto decir que la preeclampsia se hace evidente en la clínica solo cerca del final del proceso, aunque hubiera podido empezar en etapas próximas a la implantación.

Así pues, los criterios mínimos para diagnosticar la preeclampsia son la hipertensión más proteinuria mínima. Como se apuntaba anteriormente, a mayor severidad de la hipertensión o de la proteinuria más seguro será el diagnóstico.

Otros datos de pruebas complementarias como pruebas de función renal, hematología (trombocitopenia), pruebas de función hepática, etc. así como sintomatología de cefalea o dolor epigástrico pueden apoyar aún más el diagnóstico.

El dolor epigástrico se cree que pudiera estar relacionado con necrosis hepatocelular, isquemia y edema que distiende la cápsula de Glisson. Suele acompañarse de un aumento de las transaminasas, lo que unido a lo anterior predispone a anticipar el momento del parto.

La trombocitopenia es característica de preeclampsia en empeoramiento y se cree que puede desencadenarse por activación y agregación plaquetaria y hemólisis microangiopática inducida por vasoespasmo.

Hemoglobinuria, hemoglobinemia e hiperbilirrubinemia son también indicativas de enfermedad grave.

Una combinación de proteinuria e hipertensión durante el embarazo, se ha demostrado que aumenta la morbilidad y mortalidad perinatal. Una hipertensión diastólica de 95 mmHg o más se ha relacionado con triplicación de la mortalidad fetal.

La diferencia entre preeclampsia leve y grave puede ser desorientadora porque la enfermedad al parecer leve en un principio, puede evolucionar a grave en un corto espacio de tiempo.

Debe tenerse en cuenta, que aunque es importante, la presión arterial sola no siempre es un indicador fiable de la gravedad.

Un aumento rápido de la presión arterial seguido por convulsiones suele ir precedido de cefalea o alteración visual, por lo que deben tenerse muy en cuenta estos signos.

3.3.ECLAMPSIA:

Determinamos eclampsia al momento en que en una mujer preecláptica las convulsiones no pueden atribuirse a otra causa. Las crisis convulsivas son generalizadas, tónico-clínicas y pueden aparecer en cualquier momento del parto; antes, durante o tras él. Estas convulsiones pueden abocar al coma y a la muerte de la madre por edema o hemorragia cerebral.

Dolores musculares, agitación extrema, cefalea intensa (una cefalea intensa que no cede con nada debe ponernos en alerta), examen sanguíneo anormal, alteraciones visuales y pérdida de conciencia acompañan a las convulsiones como manifestaciones de la eclampsia.

Durante la crisis convulsiva el diafragma permanece fijo, con suspensión de la respiración. Durante algunos segundos, la mujer parece estar muriendo por un paro respiratorio, pero después hace una inspiración prolongada, profunda y con estertor y se reanuda la respiración. Salvo que se de tratamiento, la primera convulsión suele preceder a otras y después de la crisis convulsiva sobreviene el coma.

La mujer no recuerda las convulsiones o momentos que ocurrieran antes o después de ellas. Con el tiempo estos recuerdos pueden regresar.

La duración del coma tras la convulsión es variable. Cuando las convulsiones son poco frecuentes la mujer recupera parte del conocimiento y en los casos más graves el coma persiste entre una convulsión y otra, y la muerte puede sobrevenir antes de que la mujer despierte.

Después de una convulsión ecláptica la frecuencia respiratoria suele estar aumentada y puede alcanzar 50 o más por minuto, en respuesta a la hipercapnia por acidosis láctica. En pacientes graves puede observarse cianosis. La fiebre alta es un signo muy grave porque puede ser la consecuencia de una hemorragia en el sistema nervioso central.

Si la convulsión ocurre durante el trabajo de parto, las contracciones pueden aumentar de frecuencia e intensidad y la duración del trabajo de parto puede acortarse. Debido a la hipoxemia y acidemia láctica maternas causadas por convulsiones, con cierta frecuencia aparece bradicardia fetal después de una crisis convulsiva. Esto por lo general desaparece en el transcurso de 3-5 minutos, si persiste más de 10 minutos debe considerarse otra causa, como desprendimiento prematuro de placenta o parto inminente.

En cuanto a la proteinuria casi siempre aparece en estas pacientes y suele ser pronunciada. El gasto urinario suele mostrar disminución apreciable y a veces aparece anuria.

El gasto urinario aumentado tras el parto suele ser un signo de mejoría. En circunstancias normales, la proteinuria y el edema desaparecen en una semana aproximadamente. En la mayoría de los casos, la presión arterial regresa a lo normal en el transcurso de algunos días o dos semanas después del parto. Mientras más tiempo persiste la hipertensión, más probabilidades hay de que acontezca la enfermedad vascular crónica.

En algunas mujeres con eclampsia aparece muerte súbita de manera sincrónica con una convulsión, o sobreviene después como resultado de una hemorragia cerebral masiva.

El EEG es anormal en la mayoría de mujeres con eclampsia, pero son alteraciones no patognomónicas de esta enfermedad. La punción lumbar no es útil en este caso. La TAC y RM revelan edema e infarto en la sustancia blanca subcortical y en la materia gris, sobre todo en lóbulos parietoocipitales en aproximadamente el 50% de casos. La angiografía cerebral y velocimetría doppler sugieren la presencia de vasoespasmo.

La autopsia realizada a mujeres muertas a consecuencia de una eclampsia muestra necrosis y hemorragias diseminadas por todo el organismo, preferentemente en cerebro, hígado y corazón; secundario a una perfusión disminuida en estos órganos.

Se ha visto que en un 10% de las mujeres eclámpicas no aparecía la convulsión hasta pasados dos días tras el parto, pero esto ocurría principalmente en las nulíparas.

La eclampsia lleva consigo una serie de complicaciones como: aumento de mortalidad materna y fetal, desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda, neumonía por aspiración y paro cardiorrespiratorio.

En cuanto al recién nacido se suele asociar a prematuridad y desprendimiento prematuro de placenta.

Una vez finalizado el periodo convulsivo, si la madre ha sobrevivido debe procederse a la estabilización de los signos vitales controlando nuevas convulsiones, disminuyendo la TA (siempre lentamente, de ser brusco puede aumentar el edema cerebral) y asegurando adecuada oxigenación. Si se diera un nuevo episodio convulsivo deben evitarse mordeduras de lengua y labios, mantener permeabilidad de la vía aérea evitando broncoaspiración, y asegurar el aporte de oxígeno necesario.

Para minimizar la broncoaspiración se debe colocar a la paciente en decúbito lateral y aspirar secreciones cuando fuera necesario. Si la mujer estuviera hipoventilando se debe poner oxígeno suplementario en mascarilla 8-10 litros/minuto. Si la saturación de oxígeno fuese menor de 92% es necesario realizar una gasometría arterial.

Además como tratamiento farmacológico puede administrarse sulfato de magnesio, como se verá más adelante.

3.4.SÍNDROME HELLP:

Supone la máxima complicación en la embarazada que padece hipertensión arterial. Las siglas lo definen de tal manera que la H hace referencia a la presencia de Hemólisis, EL a la elevación de enzimas hepáticas (Elevated Liver enzymes), y LP a un recuento de plaquetas bajo (Low Platelet count).

Casi siempre acontece antes de la 37 semana de gestación y a veces se manifiesta en la semana posterior al parto. La mujer comienza con fatiga, retención de líquidos y aumento excesivo de peso, cefalea, náuseas, vómitos y dolor en hipocondrio derecho.

Posteriormente también aparece visión borrosa, sangrados nasales o de otro tipo, y algunas veces puede acompañarse también de convulsión.

La elevación de las enzimas hepáticas refleja necrosis hepatocelular secundaria a la isquemia y al edema que es lo que origina el dolor y los vómitos. La rotura hepática por hemorragia es poco frecuente.

La hemólisis microangiopática cursa con elevación de al lactato deshidrogenasa, esquistocitosis en sangre periférica y disminución de la haptoglobina.

La plaquetopenia que aparece es por consumo y se acepta con cifras de recuento plaquetario de 100.000-150.000/mm³.

El tratamiento principal es dar a luz lo más pronto posible, incluso si se trata de una situación de prematuridad, dado que los problemas hepáticos pueden empeorar de manera brusca afectando tanto a madre como a feto. Puede inducirse el parto o realizarse una cesárea programada.

En el caso de complicaciones severas que comprometan la vida de manera inmediata, pueden administrarse transfusiones de sangre. Asimismo el bebé podrá recibir corticosteroides para ayudar a la madurez pulmonar en caso de prematuridad en incompleto desarrollo del surfactante.

Las principales complicaciones de este síndrome son: coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar, insuficiencia renal (oliguria con aumento de la urea y creatinina plasmática), insuficiencia hepática, desprendimiento prematuro de placenta (dolor en hipogastrio con hipertonia uterina y sangrado acompañado de disminución de los movimientos fetales).

Es interesante conocer que muchas mujeres pasan primero por una preeclampsia y eclampsia antes de desarrollar el síndrome Hellp pero algunas mujeres desarrollan directamente el síndrome siendo a veces incorrectamente diagnosticadas de : gripe, colecistitis, hepatitis, púrpura trombocitopénica idiopática, reagudización de lupus o púrpura trombótica trombocitopénica.

4. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

4.1. ETIOPATOGENIA. FACTORES INMUNOLÓGICOS

4.1.1. Células implicadas

4.1.1.1. Células reguladoras (Linfocitos T)

4.1.1.2. Células NK y receptores KIR

-Interacciones NK con el sistema HLA

4.1.1.3. Células presentadoras de antígenos

-Células dendríticas

-Macrófagos

-Linfocitos B

4.1.2. Factores solubles

4.1.2.1. Citocinas

-Interleucinas

-Quimiocinas

4.1.2.2. Selectinas

4.1.2.3. Metaloproteasas

4.1. FACTORES INMUNOLÓGICOS

El sistema inmune es necesario para la supervivencia del ser humano y sin él seríamos vulnerables a cualquier tipo de agresión. Los organismos pluricelulares poseen un medio interno sobre el que mantienen un control constante necesario para su supervivencia. El ajuste continuo del medio interno les permite conservar su integridad e independencia.

El mantenimiento de las condiciones, o su regulación, se logra gracias al funcionamiento coordinado de todos los órganos y sistemas corporales. El equilibrio del medio interno puede ser alterado por el recambio celular, y para mantenerlo es necesario eliminar las células que ya no funcionan adecuadamente. Esta tarea la llevan a cabo células con capacidad fagocítica como los macrófagos y monocitos. La función de estos fagocitos los convierte en elementos fundamentales del sistema corporal.

Los fagocitos, a través de sus receptores, pueden reconocer las células dañadas y, posteriormente eliminarlas. De este modo, mantienen el medio interno libre de desechos celulares. Esta labor se ve facilitada por una serie de componentes moleculares, que actúan a modo de opsoninas (proteínas del sistema inmune que facilitan la fagocitosis).

Así mismo, el organismo puede perder su integridad por el ataque de los llamados agentes patógenos. Para algunas especies la amenaza que suponen los patógenos es solventada, también, mediante células fagocíticas en colaboración con un grupo de moléculas que tienen capacidad opsonizante y antimicrobiana. A este conjunto de moléculas y células fagocíticas se le denomina sistema inmune innato.

Sin embargo, dicho sistema, se hace insuficiente en el organismo humano y otros vertebrados debido a una gran presión evolutiva y al desarrollo de nuevas estrategias por parte de los patógenos sobre los seres vivos.

La revolución más significativa ha sido quizás el desarrollo de una ingente cantidad de receptores mediante mecanismos de recombinación génica que llevan a cabo un reconocimiento basado en secuencias peptídicas. Este reconocimiento, permite una discriminación más fina entre las estructuras propias y extrañas. A las nuevas células, que adquirieron esta propiedad, se les llamó linfocitos. Con la aparición de los linfocitos surgió un nuevo sistema inmune, llamado adaptativo. En el ser humano, como en cualquier otro vertebrado, conviven en perfecta cooperación fagocitos y linfocitos, es decir, sistema inmune innato y sistema inmune adaptativo.

No obstante, todos estos cambios evolutivos que han perfeccionado el sistema inmune son una contrariedad para los trasplantes de órganos, y en el caso que nos ocupa, para una nueva gestación que no deja de ser sino un injerto, el feto, sobre un hospedador, la madre.

Por tanto, teniendo en cuenta que el sistema inmune ha aumentado su capacidad discriminatoria y que existe un mayor número de diferencias moleculares entre los individuos de nuestra especie, podemos entender mejor parte de las causas que explicarían la dificultad que supone la implantación de los injertos.

4.1.1. Células implicadas

4.1.1.1. Células reguladoras (Linfocitos T):

Los linfocitos T desempeñan un papel primordial en el desarrollo de una placentación adecuada y por tanto tendrán también relación con las alteraciones que ocurren durante la preeclampsia.

Las células T reguladoras (Tregs) son subtipos de células T CD4+ implicadas en el mantenimiento de la tolerancia periférica, mediante la supresión de la activación y expansión clonal de células autorreactivas. Estas células funcionan de forma natural o

se inducen en el contexto de una respuesta inmune y son capaces de inhibir respuestas antígeno-específicas así como de transferir tolerancia. (1)

Se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Foxp3, que se requiere para su diferenciación y función. La diferenciación de la mayoría de las células Treg empieza en el timo después de la inducción de Foxp3 en un número de timocitos con afinidad elevada al complejo autoantígeno-Complejo principal de Histocompatibilidad (MHC). (1)

En concreto, la generación de Tregs en el timo es un evento tardío mediado por la interacción con las células epiteliales de la médula tímica. Estas células conocidas como Tregs naturales (nTregs), difieren de sus homólogas en la periferia, Tregs inducibles (iTregs).

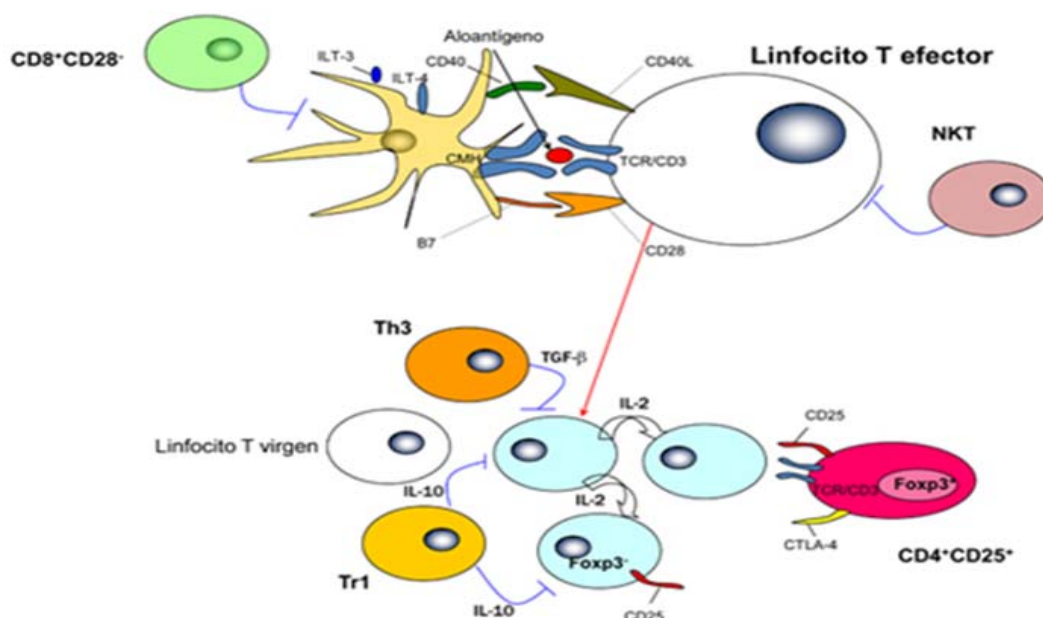


Fig 1: Principales tipos de células T con función reguladora y sus interacciones más relevantes. Tomado de "Curso on-line de Trasplante de órganos de la Sociedad Española de Trasplante".

Las células Treg controlan la expansión de células T *naive*, suprimen la activación y la producción de citocinas por las células T efectoras e inhiben la proliferación de células B, junto con la producción de inmunoglobulinas y el cambio de clase de inmunoglobulina. Esta supresión es específica de antígeno y requiere un número más bajo de células Treg que la supresión de una alorrespuesta (respuesta frente a un antígeno no propio).

Para conseguir estos efectos inmunorreguladores, las células Treg funcionan de diversos modos, como se muestra en la imagen siguiente:

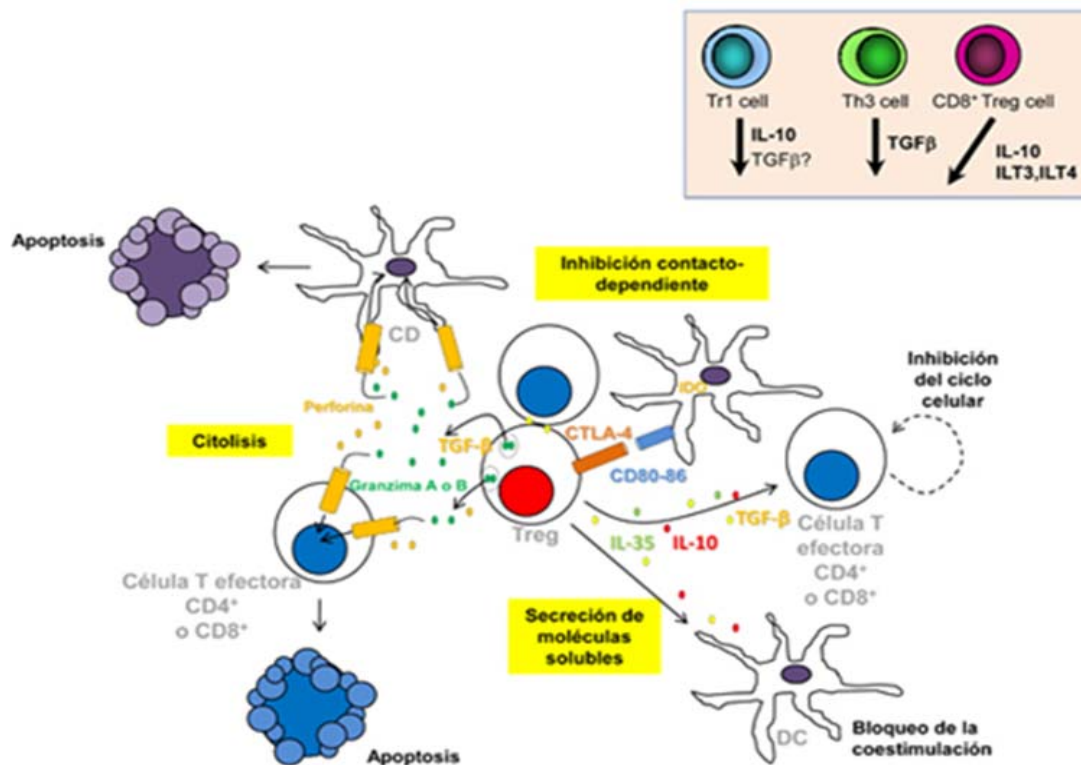


Fig 2: Los mecanismos típicos supresores de las células T reguladoras más importantes son la inhibición contacto dependiente mediante la secreción de TGF-beta y otras citocinas inhibitorias. Tomado de "Curso on-line de Trasplante de órganos de la Sociedad Española de Trasplante".

Durante un embarazo normal las Tregs están presentes tanto en la interfase materno-placentaria como en sangre periférica, sin embargo, en las mujeres con preeclampsia se ha visto que los niveles de Treg en sangre periférica son más bajos. (1)

La proliferación de linfocitos Treg es imprescindible para la tolerancia del feto semiallogénico en un embarazo normal, y esta proliferación celular se ve alterada en las pacientes preeclámpticas.

4.1.1.2. Células NK y receptor KIR

Las células más abundantes en la interfase materno-fetal son las Natural Killer (NK) uterinas, que constituyen aproximadamente un 70% de todas las células del sistema inmune presentes en este tejido.

Las células NK son linfocitos grandes destinados principalmente a destruir tumores y células infectadas por virus y a proteger a las células sanas del organismo. Se les atribuyen hoy en día nuevas funciones como su participación en el embarazo durante la remodelación de las arterias espirales y control de la invasión trofoblástica. Este hecho apoyaría un importante nivel de implicación de las células NK en la etiopatogenia de la preeclampsia.

Como ocurre con las células, T, no todas las subpoblaciones de NK se comportan igual, sino que son funcionalmente heterogéneas. Aproximadamente el 10% de las que encontramos en sangre expresan en superficie gran cantidad de CD56 y producen elevados niveles de quimiocinas. Por el contrario, la mayoría de las NK circulantes tienen bajas concentraciones de CD56 y menor capacidad de producción de citocinas.

Además, el patrón de expresión de receptores en la membrana de estas células (Fig 3), varía a lo largo de su ciclo evolutivo, de tal manera que expresan diferentes receptores en función de su estadio de maduración y de que expresen con más o menos intensidad CD56. (2)

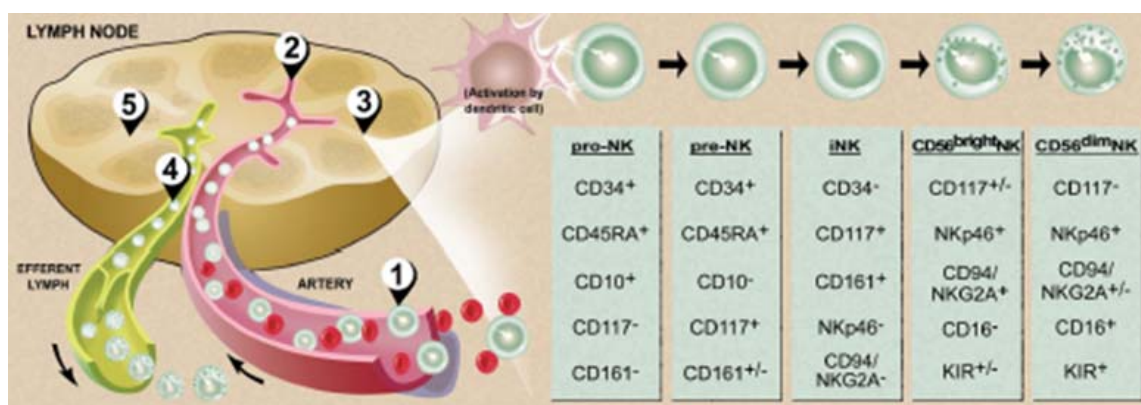


Fig 3: Diferentes tipos de receptores en los diferentes estadios madurativos de la célula NK. Tomado de "Curso on-line de Trasplante de órganos de la Sociedad Española de Trasplante".

Las células NK secretan gran cantidad de citocinas y quimiocinas que influyen en la respuesta inmune a través de diferentes vías de regulación. El interferón gamma (IFN- γ) es considerado como el prototipo de citocina de las NK y mediador de la respuesta inmune inflamatoria a través de los linfocitos Th1, activando células presentadoras de antígeno (APCs) a través del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC-I). Además, el INF- γ desempeña funciones antiproliferativas en la transformación de células virales.

Para muchas de estas funciones, es estrictamente necesario que las NK estén próximas a las APCs y a las células T. (2)

Una de las funciones de las células NK es cooperar con el trofoblasto extraveloso e iniciar el remodelado vascular que dará lugar a la formación de las arterias espirales. En este proceso, las células NK secretan citocinas como el IFN- γ y la IL-4. En un embarazo normal, la población de células NK disminuye en la segunda mitad del embarazo, hacia la semana 20, una vez han finalizado las dos oleadas de invasión trofoblástica. Este aspecto se comentará en profundidad más adelante al hablar de la fisiopatología.

Durante el embarazo podemos diferenciar células NK endometriales y deciduales con características genotípicas, fenotípicas y funcionales diferentes.

Las NK uterinas o endometriales (eNK), en ausencia de activación a través de la interleucina-5 (IL-5), no expresan CD16 (Fc γ RIII), a diferencia de las de la sangre, requisito imprescindible para llevar a cabo la respuesta citotóxica, de tal forma que estas NK endometriales son fundamentalmente inmunomoduladoras. Pero cuando se produce la activación mediante IL-5 por las células estromales, bajo la influencia de progesterona, estas NK endometriales comienzan a producir gran cantidad de citocinas, desempeñando un papel de defensa contra infecciones locales y sirviendo de reserva para las NK deciduales. (3)

Las NK deciduales (dNK) se agrupan alrededor de las arterias uterinas y glándulas endometriales; están en contacto con el trofoblasto extraveloso y a partir de la semana 20 van desapareciendo. Tienen un mecanismo definido de citotoxicidad, si bien es cierto que es una toxicidad “controlada” porque son capaces de no destruir células trofoblásticas. (3)

La regulación defectuosa de las células NK tanto de sangre como uterinas, está relacionada con factores como la deficiente implantación del feto o la preeclampsia. Los receptores naturales de toxicidad (NCRs) son los únicos marcadores capaces de regular la citotoxicidad de las NK y su producción de citocinas. El papel de estos receptores en eventos reproductivos no está del todo bien definido.

Las diferencias en el perfil de expresión de los NCRs de las NK endometriales sugiere la presencia o no de alteraciones de la gestación.

Es importante conocer, al hablar de las NK, el papel de los **receptores KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptors)**. Estos son receptores estimuladores o inhibidores que están presentes en la superficie de las NK y regulan la actividad de estas células a través de su interacción con las moléculas de histocompatibilidad de clase-I (HLA-I). La familia de receptores KIR se caracteriza por poseer una sola cadena polipeptídica, y según el número de dominios que posea el receptor será subfamilia p58 (2 dominios, 2D) o p70 (3 dominios, 3D). Sus genes se localizan en el cromosoma 19.

La familia de receptores KIR funcionalmente se subdivide en inhibidores o activadores dependiendo de su dominio intracitoplasmático. Los que tienen un dominio intracitoplasmático largo (L) transducen señales inhibitorias a través de sus inmunoreceptores con motivos de inhibición basados en tirosinas (ITIMs). Mientras que los que tienen un dominio intracitoplasmático corto (S) transducen señales de activación gracias a que se asocia a una proteína adaptadora DAP-12, la cual contiene inmunoreceptores con motivos activadores basados en tirosinas (ITAMs).

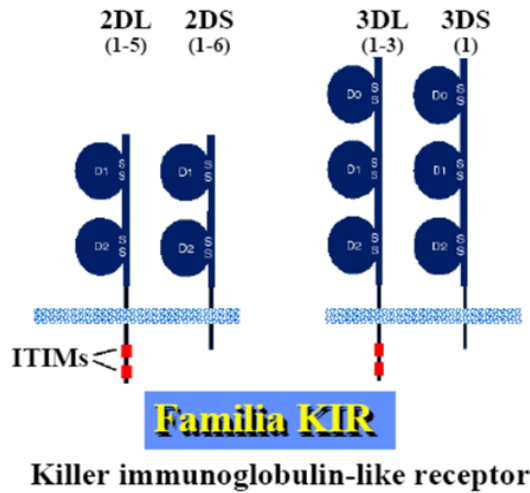


Fig 4: Esquema de la familia de receptores KIR con sus diferentes dominios y los inmunoreceptores con motivos de inhibición basados en tirosinas (ITIMs) y los inmunoreceptores con motivos activadores basados en tirosinas (ITAMs). Tomado de "Curso on-line de Trasplante de órganos de la Sociedad Española de Trasplante".

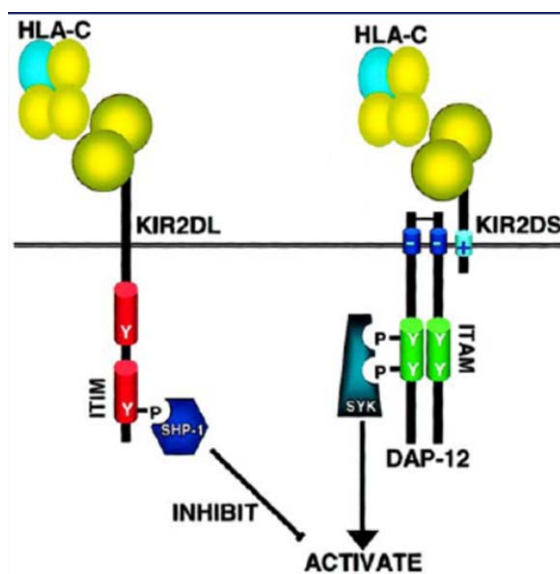


Fig 5: Mecanismo de interacción del receptor KIR con las diferentes moléculas a través de sus dominios de activación e inhibición. Tomado de "Curso on-line de Trasplante de órganos de la Sociedad Española de Trasplante".

La región genómica KIR contiene una familia de genes altamente polimórficos y homólogos localizados en el cromosoma 19q13.4 dentro del complejo de receptores de leucocitos. Basados en estudios poblacionales, la presencia o no de los diferentes genes KIR a lo largo del cromosoma ha determinado principalmente dos haplotipos distintos, A y B. (4)

Cada isoforma del receptor KIR reconoce un grupo de antígenos HLA-I. Las diferentes isoformas se distribuyen de manera heterogénea en las poblaciones de las NK. Cada célula NK puede coexpresar varios receptores estimuladores e inhibidores que reconocen distintos antígenos HLA-A, B y C.

-INTERACCIONES NK CON EL SISTEMA HLA:

La interacción entre las moléculas HLA y las células NK es mediada a través de los receptores KIR.

Los receptores KIR reconocen moléculas de histocompatibilidad del trofoblasto, específicamente HLA-G y HLA-C, este último es el único HLA altamente polimórfico expresado en tejido trofoblástico. A través de la interacción del isotipo KIR con las moléculas HLA-I, fundamentalmente HLA-C se produce el efecto inhibitor o estimulador sobre la célula NK. (5)

La interacción entre el receptor KIR de las NK maternas y el HLA-C fetal es un balance perfectamente equilibrado. Los receptores KIR se expresan en las NK uterinas, las cuales están en contacto directo con las células trofoblásticas que invaden la placenta durante el remodelado espiral del primer trimestre de la gestación. Las células trofoblásticas expresan los antígenos HLA-C tanto maternos como paternos los cuales interaccionarán con el receptor KIR expresado por la célula NK. (6)

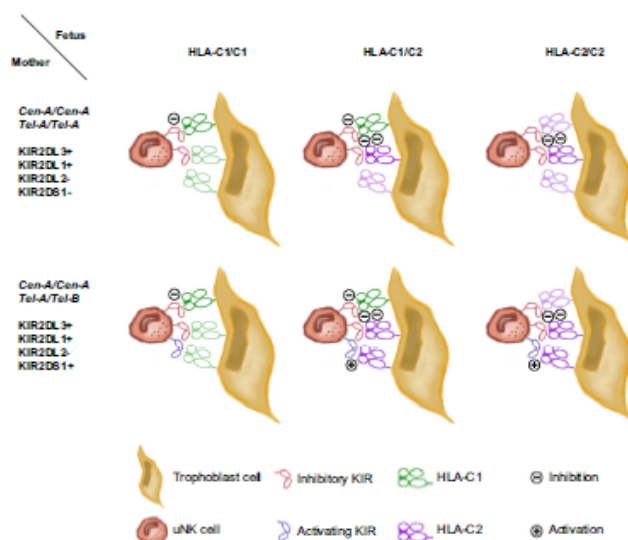


Fig 6: Interacciones feto-maternas mediante el sistema HLA y el receptor KIR con algunas de las múltiples combinaciones que pueden existir. Tomado de "Curso on-line de Trasplante de órganos de la Sociedad Española de Trasplante".

Ambos, los receptores KIR y el sistema HLA-C son enormemente polimórficos y cada gestación tiene una particular combinación de KIR maternos con diferentes variaciones de HLA-C fetal. Es importante considerar, además del HLA-C fetal, el materno porque puede influir en la función de las NK uterinas a la hora de interaccionar con el trofoblasto.

La interacción entre moléculas HLA-C del trofoblasto y los receptores KIR de las células NK del endometrio materno, inhibe la actividad citotóxica y modula la producción de citocinas y factores de crecimiento por las células NK, favoreciendo el crecimiento trofoblástico, la invasión del endometrio y la remodelación vascular, todo ello necesario para un desarrollo normal de la placentación. (6,7)

Otra interacción HLA implicada en la etiopatogenia de la preeclampsia es la de HLA-G con los receptores KIR de las NK. HLA-G tiene una expresión limitada en la interfase materno-placentaria pero sin embargo, de vital importancia para la supervivencia del feto durante la gestación. (8,9)

4.1.1.3. Células presentadoras de antígenos

Las células presentadoras de antígeno (CPA) forman parte del sistema inmunitario y tienen como función presentar antígenos alogénicos a los linfocitos T a través de una interacción de las proteínas del MHC con los receptores del linfocito y las moléculas $CD4^+$ o $CD8^+$. La mayoría de las células del organismo pueden presentar antígenos en moléculas MHC de clase I; sin embargo, sólo las células que presentan péptidos unidos a las moléculas MHC de clase II se consideran “CPA profesionales”.

Hay tres tipos de células CPA profesionales: células dendríticas (CD), macrófagos y linfocitos B.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas forman parte fundamentalmente de la llamada inmunidad innata y participan en la transición entre los dos tipos de la respuesta inmune (innata y adaptativa), e interaccionan, tanto con linfocitos T $CD4^+$ (colaboradores) como con $CD8^+$ (citotóxicos).

Se distribuyen por todo el organismo y, sobre todo, en los lugares habituales de entrada de patógenos, como son la piel, vías respiratorias y tracto digestivo. Una vez que captan el antígeno, migran a los órganos linfoides secundarios y modifican su fenotipo, adquiriendo capacidad para activar a los linfocitos T vírgenes antígeno-específicos, proceso conocido como maduración. Durante el proceso madurativo, inducido por citocinas proinflamatorias, linfocitos T o productos microbianos, el

cambio de fenotipo consiste en un incremento de la expresión de moléculas coestimuladoras CD80/CD86 y de MHC de clase II.

Según el microambiente y los tejidos dónde se sitúan, las CD se dividen en subtipos biológicos: intersticiales, células de Langerhans, plasmocitos, derivadas de monocitos, y foliculares.

MACRÓFAGOS

Los monocitos o macrófagos son leucocitos del tipo agranulocito y representan aproximadamente el 2-9% de los leucocitos circulantes. Pueden pasar a los tejidos y en ese momento pasan a denominarse macrófagos. Los macrófagos tienen tres funciones principales: (a) fagocitosis de moléculas unidas a inmunoglobulinas o a moléculas del complemento, (b) almacenadores de hierro, y (c) actuar también como células presentadoras de antígenos (siendo este último papel el que más interesa en la patología preecláptica).

Los macrófagos funcionan sobre todo como células presentadoras de antígenos en la decidua materna, situando al antígeno en su membrana plasmática, donde serán reconocidos por los linfocitos T, tras lo cual sufrirán un proceso de activación dando lugar a una cascada de eventos, dentro de los que destacan la producción de citocinas.

En su membrana (Fig 7), se expresan por tanto, moléculas relacionadas con su función inmunológica, tales como moléculas HLA y receptores del denominado grupo de reconocimiento de patrones, principalmente los receptores tipo Toll o TLRs, dado que su función primordial es reconocer patrones moleculares que se expresan en la superficie de los patógenos. Igualmente, expresan receptores para citocinas y quimiocinas, a los que se añaden un conjunto de receptores formado por: receptores para lectinas, receptores scavenger, receptores para factores del complemento, receptores para la región Fc de las inmunoglobulinas, entre otros.

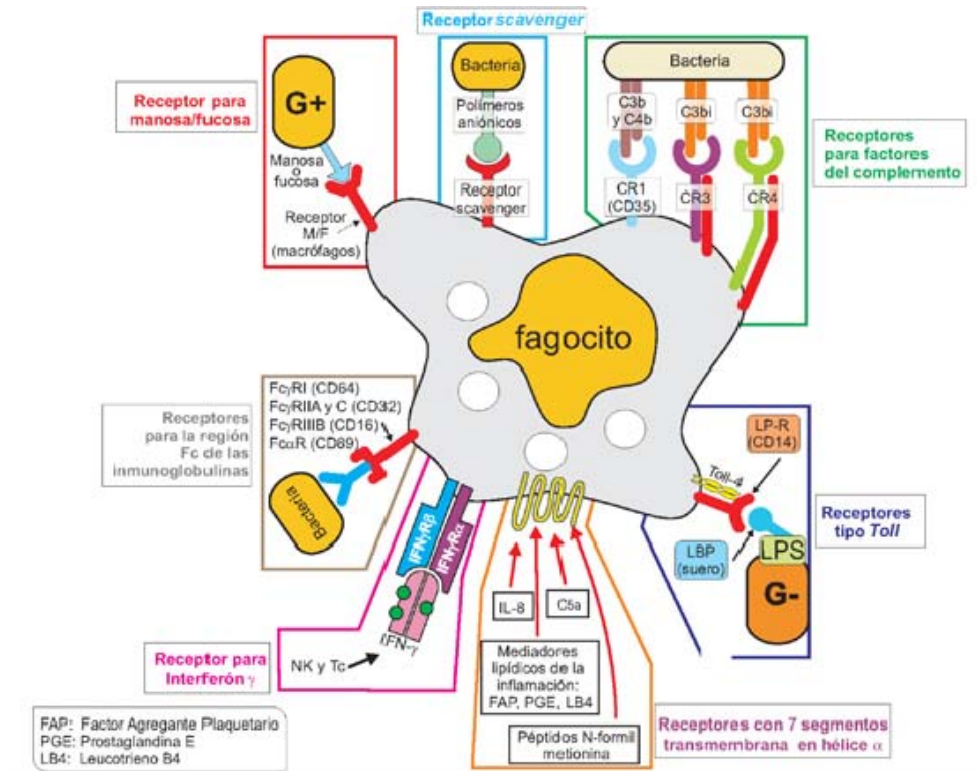


Fig 7: Principales moléculas con función inmunológica presentes en la superficie de los macrófagos. Tomado de "Curso on-line de Trasplante de órganos de la Sociedad Española de Trasplante".

Una vez que el macrófago reconoce al patógeno, se inicia el proceso de fagocitosis y de destrucción intracelular. Algunos de los péptidos que se generan durante la digestión de los patógenos, serán presentados a través de moléculas MHC de clase II a los linfocitos T CD4⁺ que, junto a la expresión de moléculas coestimuladoras por parte del macrófago dará inicio a la respuesta inmunitaria adaptativa.

En la preeclampsia, los macrófagos desempeñan como se verá en la fisiopatología más adelante, un papel de migración a las arterias espirales escasamente invadidas por el trofoblasto. Ahí, acompañados de depósitos de fibrina y lípidos ejercen una reducción del calibre del vaso favoreciendo el vasoespasmo, el aumento de resistencias vasculares y el fenómeno de hipertensión.

La activación de los monocitos conlleva la formación de especies reactivas de oxígeno y expresión de moléculas de adhesión que median la interacción con el endotelio, contribuyendo a su estado de activación y disfunción.

LINFOCITOS B

Los linfocitos B, además de diferenciarse hacia células plasmáticas, pueden también actuar como CPA profesionales.

A diferencia de las CD y de los macrófagos, que reconocen al patógeno fundamentalmente mediante receptores de reconocimiento de patrones, los linfocitos B realizan el reconocimiento de los patógenos a través del llamado receptor del linfocito B o BCR, formado por una inmunoglobulina de membrana, asociada a un heterodímero de dos cadenas proteicas, conocidas como Ig-a e Ig-b o CD79a y CD79b, que se encarga de la transmisión de la señal al interior de la célula.

Sin embargo, el papel de los linfocitos B como células presentadoras de antígeno en la interfase materno-placentaria parece tener una especial relevancia en la fisiopatología de la preeclampsia.

4.1.2. FACTORES SOLUBLES

4.1.2.1 CITOCINAS

Dentro de este grupo encontramos gran variedad de subtipos, entre los que destacan por su importancia: interleucinas y quimiocinas.

INTERLEUCINAS

En lo que a las **interleucinas** se refiere, estas no son sino unas citocinas (proteínas solubles y de bajo peso molecular) secretadas entre otras células por los linfocitos (linfocinas), pudiendo intervenir también en esta secreción células endoteliales, del timo o de la médula ósea. Regulan distintas actividades del sistema inmune como la proliferación, activación o diferenciación celular, secreción de anticuerpos, quimiotaxis o producción de otras citocinas.

Las citocinas inflamatorias son conocidas como potentes activadores del endotelio vascular y han sido propuestas como las mediadoras de la disfunción endotelial en la preeclampsia. Pueden inducir alteraciones estructurales y funcionales, incluyendo daño oxidativo o interferencia en los mecanismos de contracción / relajación vascular llevando a alteraciones en la integridad y tono vascular y a la activación de los componentes de la coagulación.

Las citocinas liberadas por los leucocitos de la decidua tienen un papel fundamental en el proceso de implantación, ya que modulan la producción de moléculas de adhesión, participan en la liberación de proteasas que participan en la remodelación de la matriz extracelular y además promueven la invasión y diferenciación del trofoblasto extraveloso.

En el embarazo normal, hay un predominio de las llamadas citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) sobre las Th1 (IL-1, IL-2, TNF- α , IFN- γ) para crear cierto grado de inmunosupresión celular y permitir el desarrollo fetoplacentario. Se ha demostrado que existen niveles significativamente más bajos de IL-4 en mujeres preeclámpicas que en gestantes normotensas o mujeres no gestantes también sanas. (10)

Además se ha demostrado que esta citocina junto con otras como la IL-10, bloquea los efectos activadores del interferón y sobre todo de los macrófagos y la producción de IL-1, óxido nítrico y prostaglandinas. (11)

Una citocina importante que podría estar relacionada con el éxito o no del embarazo es la IL-2. Una elevación de sus niveles podría tener consecuencias negativas y dar lugar a embarazos deletéreos. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado que la IL-2 esté presente en concentraciones superiores ni inferiores en mujeres preeclámpticas. (12)

IL-6, una citocina pleiotrópica que regula respuestas inmunes y reacciones inflamatorias de fase aguda, se produce en los sitios de inflamación, actúa de manera sinérgica con la IL-1 y el TNF- α , induciendo respuestas de fase aguda. (13)

La IL-15, otra citocina pleiotrópica que presenta concentraciones séricas incrementadas en condiciones inflamatorias como lupus eritematoso sistémico o enfermedades alérgicas, ha sido también involucrada en la etiopatogenia de la preeclampsia. (14)

QUIMIOCINAS

Las quimiocinas son un tipo de moléculas secretadas por diversas células, que intervienen en la migración leucocitaria y en gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos como: tráfico linfocitario, reclutamiento celular, inflamación o angiogénesis.

Una de las quimiocinas más importantes implicadas en la etiopatogenia de la gestación es la IL-8 inicialmente fue descrita como péptido activador de neutrófilos. Es producida principalmente en los macrófagos, neutrófilos, células NK y los tejidos de la interfase materno-fetal. (15)

Otra quimiocina, RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), con acciones proinflamatorias, atrae al foco inflamatorio monocitos, células T, células NK, eosinófilos y basófilos. Igualmente induce activación de células T memoria, monocitos y eosinófilos, adhesión y transmigración de las células T a través del endotelio, liberación de histamina por los basófilos y adhesión de los monocitos a las proteínas de la matriz. (16,17)

4.1.2.2. SELECTINAS

Son moléculas de adhesión que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células, mediando la adhesión célula a célula o la adhesión de la célula con la matriz extracelular. Se diferencian, por su estructura y localización tisular: L-selectina

presente en los leucocitos, E-selectina en el endotelio y P-selectina en plaquetas y células endoteliales.

Estas proteínas también parecen tener cierta relevancia tanto en la etiopatogenia como en la fisiopatología de la preeclampsia. (18, 19)

4.1.2.3. METALOPROTEASAS

Las Metaloproteasas (MMPs) son una subfamilia de enzimas implicadas en la degradación de la matriz extracelular y que juegan un papel crucial en la invasión trofoblástica. Las metaloproteasas pueden dividirse en cuatro subgrupos: colagenasas (MMP1), gelatinasas (MMP2), estromielisinas (MMP3) y de membrana (MT-MMP). La capacidad invasiva del trofoblasto está fuertemente asociada con los niveles de producción y secreción de MMPs. (20,21)

4.2. FISIOPATOLOGÍA

4.2.1. Feto como injerto vs preeclampsia como rechazo. Tolerancia

4.2.2. Invasión trofoblástica deficiente

4.2.3. Cambios inflamatorios y vasculares

4.2.4. Factores genéticos

4.2.5. Investigaciones futuras

4.2.1. Feto como injerto vs preeclampsia como rechazo:

El rechazo del injerto es el resultado de la respuesta inmune contra aloantígenos (secuencias peptídicas reconocidas como no propias, entre individuos de la misma especie genéticamente distintos).

Las células y moléculas efectoras del rechazo son fundamentalmente los linfocitos T citotóxicos, los anticuerpos (linfocitos B) y el sistema del complemento. También, participan en el proceso monocitos / macrófagos, eosinófilos, células NK, citocinas, moléculas de adhesión y quimiocinas.

La acción, aislada o mixta, de cada uno de ellos provoca una amplia variedad de lesiones en el injerto, que se agrupan bajo el título genérico de rechazo mediado por anticuerpos (inmunidad humoral) o por linfocitos T (inmunidad celular).

El fenómeno que acontece en la patología preecláptica es equiparable al que ocurre en un rechazo agudo en el trasplante de órgano sólido (en este caso el órgano trasplantado o injerto sería el feto). Se pondría en marcha un mecanismo de tolerancia ante el nuevo feto semialogénico (ya que contiene la mitad de información genética materna siendo la otra mitad de origen paterno). (22)

El término tolerancia en inmunología expresa la ausencia de respuesta inmune contra antígenos específicos. Durante el desarrollo del individuo, una de las funciones críticas del sistema inmune es prevenir las respuestas dirigidas contra sus propios antígenos. En el campo del trasplante (y en nuestro caso de la gestación), tolerancia se define como la ausencia de respuesta inmune destructiva contra el injerto (feto en nuestro caso), pero manteniéndola intacta frente a otros antígenos potencialmente peligrosos (por ejemplo, bacterias, virus, etc.) y en ausencia de inmunosupresión farmacológica.

Esta tolerancia, se logra en una gestación, cuando madre y feto interaccionan favorablemente, sin reconocer la madre al feto como extraño, es decir, cuando se logra la tolerancia operacional, es decir, la supervivencia prolongada de un órgano trasplantado (feto) en ausencia de inmunosupresión y sin evidencia de una respuesta destructiva, conservando la respuesta a otros estímulos inmunológicos. (23)



Fig 8: Esquema representativo de la tolerancia operacional como la supervivencia prolongada de un órgano trasplantado en ausencia de inmunosupresión sin evidencia de respuesta destructiva. Además el receptor con tolerancia operacional, en este caso la madre debe ser capaz de responder normalmente a estímulos inmunológicos como la infección o tumores. Tomado de "Curso on-line de Trasplante de órganos de la Sociedad Española de Trasplante".

En la inmunotolerancia reproductiva de la que la hablamos se ponen en marcha factores locales como las células presentadoras de antígeno uterinas (NK, macrófagos, etc.), así como las citocinas secretadas por estas. También interactúan factores sistémicos que son subtipos celulares como las células T reg. (24)

Las células del nuevo trofoblasto tienen moléculas de reconocimiento MHC únicas, algo diferentes a las del ser humano adulto. No expresa los antígenos clásicos del HLA-B o HLA-A. Sin embargo, como hemos comentado con anterioridad, expresa antígenos HLA-C, HLA-E, HLA-G y HLA-F. (24)

Los antígenos HLA-C interactúan de manera específica con las células dNK, y esta interacción, si se produce de manera defectuosa (por ciertos tipos de antígenos HLA-C defectivos) puede resultar en la producción de citocinas y factores angiogénicos inductores de preeclampsia u otras anomalías de la implantación trofoblástica. (25)

Comparando el genotipo de receptores KIR en mujeres con preeclampsia y mujeres con embarazos normales se ha demostrado que la combinación del genotipo AA (con un efecto principalmente inhibitor al expresar sólo un gen activador, el KIR2DS4) en combinación con un HLA-C fetal aumentaba la prevalencia de preeclampsia hasta en un 50%. Ya que esta interacción es considerada una fuerte señal inhibitora, se considera que es la inhibición y no la activación de las células NK la que predispondría a la preeclampsia, impidiendo que estas células participasen en la remodelación arterial uterina al estar inhibidas, y por tanto la presencia de receptores activadores (genotipo Bx, fundamentalmente estimulador pues expresa más de un gen activador) podría ser un factor protector frente a la preeclampsia (25,26)

Otro receptor de las células NK, NKp46, podría ser un buen predictor de preeclampsia. En mujeres con preeclampsia se ha encontrado una baja proporción de este receptor, relacionado con un aumento de la toxicidad que dañaría al trofoblasto. Es decir, una anormal expresión de receptores NK ocasiona una desregulación de la respuesta celular relacionándose en este caso con fallo reproductivo y preeclampsia. (27)

Además, un balance inapropiado entre las NK endometriales inmunomoduladoras y las NK deciduales citotóxicas, podría desencadenar el desarrollo de preeclampsia a través de un mecanismo de placentación insuficiente. De no existir un número óptimo de células NK endometriales, el trofoblasto extraveloso carecería de esa “ayuda” para la invasión vascular y la consiguiente formación normal de las arterias uterinas.

Además, en la interfase maternoplacentaria, las células NK deciduales contribuyen también a crear una zona de tregua o tolerancia inmunológica, ya que a diferencia de las NK circulantes, las deciduales activadas producen citocinas como el INF- γ que protegen al trofoblasto y favorecen la invasión de las arterias espirales actuando a través de sus receptores KIR de membrana.

Respecto al HLA-G, que también interacciona con células NK, se ha encontrado una expresión anómala de esta molécula en preeclampsia, probablemente a través de un polimorfismo de inserción o delección de 14 pares de bases en el exón 8 del gen que lo codifica. Esto parece relacionarse con la existencia de preeclampsia especialmente en primíparas. Sin embargo, los estudios sobre esta interacción son todavía escasos. (8,9)

Todos estos datos sugerirían que la respuesta inmune en la decidua materna en pacientes con preeclampsia dependería en gran medida de la capacidad de reconocimiento de las células NK, de sus receptores KIR, de sus genotipos y de la interacción de estos receptores con sus ligandos en el feto en un microambiente durante las etapas críticas del remodelado arterial uterino.

Recordando el concepto de “tolerancia al feto semialogénico” que comentábamos al inicio de este apartado, se ha comprobado que existe un mayor riesgo de preeclampsia en el embarazo en aquellas gestaciones que resultan de una única relación sexual con el progenitor, probablemente debido a una falta de desensibilización de la madre a antígenos paternos.

La asociación de una mejor tolerancia biológica al aumentar el tiempo de convivencia de los padres podría representar un mecanismo adaptativo relacionado con una mejor evolución de la gestación, al haberse producido ya una desensibilización. Así, por este mismo motivo, mujeres que han tenido relaciones sexuales con su pareja con métodos anticonceptivos de barrera, tienen un riesgo mayor de preeclampsia aumentando de manera proporcional al tiempo que lleven usando ese método.

El riesgo de preeclampsia también se ve aumentado en circunstancias en las que se altere la formación de anticuerpos bloqueadores contra sitios antigénicos placentarios.

En estas circunstancias, el primer embarazo tendría mayor riesgo, dado que la mujer nunca se ha visto expuesta todavía a ningún trofoblasto.

La desregulación de esa tolerancia puede explicar un mayor riesgo cuando aumenta la carga antigénica paterna, es decir con dosis doble de cromosomas, como las mujeres con embarazo molar o trisomías en las que existe una incidencia aumentada de preeclampsia de inicio temprano.

4.2.2. Invasión trofoblástica deficiente

En un embarazo normal, durante la implantación, el trofoblasto penetra en la decidua e invade la pared de las arterias espirales (ramas finales de las arterias uterinas) sustituyendo al endotelio la lámina elástica interna, con el consiguiente aumento de la luz vascular.



Fig 9: Comparación de la correcta invasión trofoblástica en una gestación normal, con la deficiente invasión de la mujer preecláptica. Imagen tomada de la página web portalesmedicos.com

La invasión vascular por el trofoblasto debe ocurrir en dos oleadas, la primera desde la 6ª a la 8ª semana de gestación, y una segunda oleada que se inicia sobre la semana 16 y finaliza sobre la 18. Al final del proceso de invasión, las arterias espirales quedan transformadas en arterias útero-placentarias, multiplicando por 6 su diámetro en la zona de implantación. Para que esto suceda con normalidad se requiere que las células epiteliales uterinas y las células estromales (sobre todo dNKs) trabajen sincrónicamente durante el primer trimestre de la gestación.

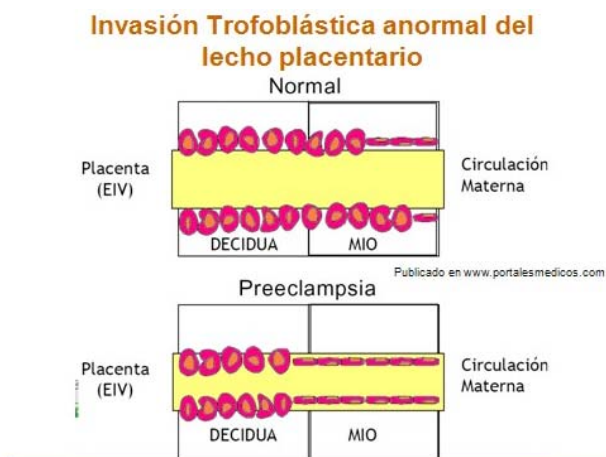


Fig 10: Representación de la deficiente invasión de las arterias espirales en la patología preecláptica. Imagen tomada de la página web portalesmedicos.com

En un embarazo normal, durante el primer trimestre, los contactos entre las células de la madre y del feto se limitan a la decidua, mientras que al inicio del segundo trimestre la sangre materna empieza a perfundir el espacio extraveloso.

La madre no debería ignorar al feto sino reconocerle desarrollando una serie de respuestas inmunitarias, necesitando cumplirse dos condiciones en un principio contradictorias:

1-Para asegurar una correcta implantación de la placenta y nutrición del feto las células fetales deben invadir completamente la decidua (aspecto que si se desarrolla de manera deficiente puede desencadenar preeclampsia)

2-Para respetar la integridad materna el útero debe estar protegido de una invasión trofoblástica excesiva.

En un embarazo normal el equilibrio entre estos dos aspectos se desarrolla con normalidad, mientras que si aparece preeclampsia, esta puede ser debida a una pérdida de este equilibrio en favor de una invasión deficiente.

Durante el proceso de invasión y remodelado de las arterias espirales en un embarazo normal, la matriz extracelular es lisada por las metaloproteasas, que son las principales enzimas participantes en la desintegración.

MMP1 degrada principalmente colágeno fibrilar y se expresa en gran variedad de células de la interfase materno-placentaria: células deciduales, citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, y se ha descrito su participación fundamental en el proceso de invasión trofoblástica.

En mujeres preeclápticas se han evidenciado niveles reducidos de MMP1 en el cordón umbilical, así como niveles reducidos de RNA mensajero de MMP1 decidual. También se ha encontrado una expresión reducida de MMP2 por el trofoblasto relacionado con preeclampsia, así como de MMP9 y 14. El hecho de que se encuentren

reducidas supondría una incorrecta degradación de los productos (colágeno, etc.) de la matriz extracelular dificultando la correcta invasión trofoblástica arterial. (20,21)

En la preeclampsia se producen en esta fase inicial de invasión dos alteraciones que afectan al desarrollo normal de las arterias espirales: la placentación deficiente y la aterosclerosis aguda.

La placentación deficiente se debe a que la infiltración trofoblástica va a ser incompleta, es decir, no se produce la segunda oleada de invasión vascular. Las arterias espirales van a mantener intacto el endotelio y la pared musculoesquelética, no se dilatan y no pierden la capacidad de respuesta a sustancias vasopresoras que debiera ocurrir si todo fuera normal. En consecuencia los vasos no vasodilatan lo que debieran incurriendo en un aporte sanguíneo insuficiente.

Aterosclerosis. La otra alteración anteriormente mencionada es la acumulación de lípidos en las células de la intima y en los macrófagos, con la obstrucción total o parcial de la luz del vaso por agregados de plaquetas y fibrina con invasión de macrófagos, adelgazamiento de la pared vascular y necrosis.

Los vasos afectados por aterosclerosis presentan dilatación aneurismática y se encuentran en relación con arterias espirales que no han tenido adaptación normal. La obstrucción de la luz de las arteriolas espirales por aterosclerosis puede alterar el flujo sanguíneo placentario.

Si el flujo sanguíneo placentario se ve disminuido, condiciona un aporte deficitario de oxígeno y nutrientes con el consiguiente retraso en el crecimiento intrauterino.

4.2.3. Cambios inflamatorios y vasculares

Las mujeres con preeclampsia presentan una elevación de múltiples marcadores bioquímicos y mediadores de **inflamación**. El déficit de perfusión del trofoblasto produce un estrés oxidativo de la placenta que se refleja sobre todo durante la segunda mitad del embarazo. Los fenómenos de estrés oxidativo se llevan a cabo por las diferentes interleucinas que se liberan por el propio mecanismo inflamatorio.

La IL-4 es necesaria tanto en la primera como en la segunda fase de la gestación creando cierto grado de inmunosupresión celular. Esto podría hacernos pensar que en la preeclampsia (condición en la que sobre todo la segunda fase se lleva a cabo de forma insuficiente) existiría una alteración de esta citocina, aunque no se tiene aún demasiada evidencia de este hecho. (10)

Otra citocina anteriormente comentada, la IL-10, está involucrada en la maduración y mantenimiento del cuerpo lúteo y en la producción de progesterona. Además, inhibe citocinas inflamatorias. Su producción por parte de la placenta serviría para proteger al feto de la respuesta celular mediada por linfocitos Th1.

Defectos de esta citocina conllevarían por tanto, por una parte, a un déficit en esa protección del feto, y por otro, a una afectación del flujo sanguíneo de la unidad fetoplacentaria como consecuencia de la menor producción de óxido nítrico.

Estos mecanismos contribuirían a la restricción del crecimiento intrauterino del feto, como ocurre en el caso de las mujeres preeclámpticas en las que se han encontrado niveles inferiores de esta interleucina en comparación con gestantes normotensas. (11)

Igualmente, en la preeclampsia existe un desequilibrio entre la producción de antioxidantes y radicales libres, en favor de estos últimos. Este desequilibrio desencadenaría un daño endotelial ocasionando una respuesta inflamatoria en la madre.

Por otro lado, la presencia de IL-15 en la interfase materno-placentaria, en los macrófagos uterinos, amnios-corion y células deciduales, podría indicar un importante papel inflamatorio de esta citocina en la producción de radicales libres durante el embarazo, aunque este mecanismo no está aún bien esclarecido.

Los hallazgos de unos niveles elevados de IL-15 en mujeres preeclámpticas corroborarían el hecho de que la preeclampsia podría también estar asociada con una mayor respuesta inflamatoria comparada con el embarazo normal. (14)

El inicio de la cascada de la inflamación que se pone en marcha en la patología preeclámptica, está caracterizado por una expresión coordinada de las citocinas anteriormente explicadas y quimiocinas. Las quimiocinas con sus propiedades de activación y atracción linfocitaria podrían jugar un papel importante en la fisiopatología de la preeclampsia.

La quimiocina RANTES parece desempeñar un papel clave en el embarazo e inicio del parto, aunque la información que se tiene sobre su implicación en preeclampsia es aún escasa. Se ha visto que mujeres preeclámpticas, y también mujeres no gestantes con cifras elevadas de tensión arterial presentaban niveles circulantes de RANTES más elevados que gestantes normales. Dado que la adhesión de los componentes de la matriz extracelular es un evento importante en la diferenciación y activación de monocitos, RANTES podría aumentar de forma selectiva la adhesión de los monocitos a la matriz de proteínas. (16).

Igualmente, se ha descrito que mujeres preeclámpticas en comparación con gestantes normotensas presentaban niveles plasmáticos más elevados de la quimiocina IL-8. Esto explicaría su papel en el proceso inflamatorio, produciéndose en respuesta a una lesión tisular y atrayendo hacia dicho foco a otras células del sistema inmune. Esta citocina ha sido también relacionada con fenómenos de aborto espontáneo recurrente, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta o muerte fetal. (15)

Es interesante además conocer respecto a las quimiocinas, que los recién nacidos pretérmino de mujeres preeclámpticas presentan niveles más elevados de IL-8 y la quimiocina GROalfa, en relación a pretérminos de gestantes normotensas. (15)

En la fisiopatología de la preeclampsia son fundamentales también la **disfunción endotelial y la activación plaquetaria** y son las selectinas las que regulan la interacción de estas últimas.

La P-selectina se expresa en la superficie de las plaquetas y es un marcador de reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia severa. Es una proteína transmembrana que se expresa también en células endoteliales activadas. Es una proteína de adhesión para neutrófilos, monocitos y células T, y aunque la selectina P soluble se encuentra presente en sujetos normales, está elevada en pacientes con glomerulonefritis proliferativa, problemas trombóticos, preeclampsia-eclampsia y diabetes mellitus insulín-dependiente. (18)

Se ha demostrado que esta selectina desempeña un papel antiinflamatorio al inhibir la adhesión de neutrófilos activados a las células endoteliales. Su principal papel está fuertemente integrado en la respuesta inmunológica, donde regula el tránsito y la migración de leucocitos hacia el foco inflamatorio. Es en el lugar de la inflamación, donde las células endoteliales se ven sometidas a una estimulación repetida y prolongada por numerosos mediadores químicos, dando lugar a una sobreexpresión de moléculas de P-selectina sobre la superficie endotelial. (19)

Las células endoteliales tienen propiedades anticoagulantes y disminuyen la respuesta del músculo liso vascular al liberar óxido nítrico con efecto vasodilatador. Pero en la preeclampsia existe una lesión endotelial y el daño del endotelio va a hacer que las células endoteliales pierdan su papel como antagonistas de agentes vasoconstrictores circulantes (vasopresina, catecolaminas, angiotensina II) y disminuyen la producción de sustancias vasodilatadoras (prostaciclina y óxido nítrico), aumentando su sensibilidad a sustancias vasopresoras.

Uno de los factores placentarios que más contribuye a la lesión endotelial es la isoforma soluble del receptor 1 del factor vascular de crecimiento endotelial (sFLT-1). Este factor, aumentado en la preeclampsia, antagoniza al factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) y al factor de crecimiento placentario (PIGF) bloqueando el efecto vasodilatador del óxido nítrico y las prostaciclinas. El óxido nítrico segregado por las células endoteliales, quedaría así bloqueado en las mujeres con preeclampsia, impidiendo revertir la situación de vasopresión.

Además las plaquetas juegan un importante papel en la vasoconstricción porque van a liberar en la zona de endotelio lesionado sustancias vasoconstrictoras proagregantes como tromboxano o serotonina. El desequilibrio generado en favor de las sustancias vasoconstrictoras respecto a las vasodilatadoras daría lugar a la vasoconstricción periférica, el vasoespasmo, que a su vez favorecería la hipertensión arterial. Además la vasoconstricción generaría una disminución en el flujo sanguíneo sistémico pudiendo aparecer isquemia de tejidos y la consiguiente necrosis o hemorragia de órganos terminales.

Además, al alterarse los complejos de uniones intercelulares por los cambios inflamatorios vasculares, aumentaría en estos vasos la permeabilidad vascular favoreciendo la extravasación de líquido y proteínas dando lugar a los edemas presentes en estas pacientes.

La IL-6, por otra parte, también es capaz de incrementar la permeabilidad de las células endoteliales, e inducir disfunción endotelial.

Se ha demostrado que mujeres preeclámpicas presentan niveles elevados de esta interleucina. (13)

4.2.4. Factores genéticos

Tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo las mujeres que:

- Se exponen por vez primera a las vellosidades coriónicas
- Se exponen a muchas vellosidades coriónicas a causa de un embarazo gemelar o mola hidatiforme.
- Tienen una enfermedad vascular preexistente
- Tienen predisposición genética a hipertensión.

La predisposición a hipertensión hereditaria se relaciona fuertemente con el riesgo de preeclampsia en el embarazo y la preeclampsia presenta también cierto componente hereditario como se ha demostrado en estudios de hermanas, hijas y nietas de mujeres eclámpicas.

-Mujeres primigestas con antecedentes familiares de preeclampsia tienen un riesgo de 2 a 5 veces mayor de desarrollar la enfermedad que las primigestas sin antecedentes. (28)

-Además, el riesgo de preeclampsia se multiplica por más de 7 en las mujeres que han tenido preeclampsia en un embarazo anterior. (28)

-Se ha demostrado también que las mujeres de hombres que fueron producto de un embarazo complicado con preeclampsia, son más propensas a desarrollar la patología que las mujeres de hombres cuyas madres no tuvieron preeclampsia en el embarazo. (28)

Se han descrito genes que codifican proteínas clave en el desarrollo como Sflt-1 Y Flt-1, localizados en el cromosoma 13. Fetos con copias extra de este cromosoma producen mayor cantidad de estos productos génicos. La incidencia de preeclampsia en madres de fetos con trisomía 13 se incrementa en comparación con madres de fetos normales. (28)

También se ha descrito una mutación en el locus 12q que se relaciona con el síndrome Hellp. Esto puede indicar que los factores genéticos determinantes de este síndrome son diferentes a los de la preeclampsia. Alteraciones del ARN no codificante en el locus 12q23 se han implicado como un mecanismo que ocasiona síndrome Hellp. Este

fragmento de ARN regula muchos genes implicados en la migración del trofoblasto extraveloso. (28)

Existen numerosos estudios que demuestran la asociación de variantes genéticas con el desarrollo de preeclampsia. (STOX1, Syncytin, lectina de unión a manosa, factores de la coagulación, VEGF, etc.) (28)

El principal objetivo de esta revisión no es entrar en detalle en el papel que cada una de las variantes genéticas descritas podría jugar en el desarrollo de preeclampsia, ya que debe ceñirse más a los aspectos inmunológicos, y es por esto por lo que no se tratará este apartado en mayor profundidad.

4.2.5. Investigaciones futuras

En el campo de la etiopatogenia y fisiopatología de la preeclampsia existen a día de hoy muchas lagunas y aún queda mucho por descubrir. Existen muchas líneas de investigación que intentan esclarecer otros mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de preeclampsia:

- Naturaleza de los factores intrínsecos y extrínsecos estabilizadores de la gestación.
- Mecanismos reguladores de la receptividad uterina
- Mecanismos reguladores de la diferenciación y desarrollo de las glándulas uterinas.
- Genes reguladores de células inmunológicas en la gestación
- Reguladores de vías de señalización de factores de crecimiento en la implantación.
- Vías de señalización entre el útero y el embrión
- Control epigenético de la inflamación decidual
- Regulación y tráfico de células dendríticas uterinas, células NK, células T y macrófagos durante la gestación normal y patológica.

El conocimiento de algunos de estos factores podría ayudar a entender con mayor profundidad el origen de esta patología. (29)

5. PREVENCIÓN

- 5.1. Detección prenatal temprana
- 5.2. Terminación del embarazo
- 5.3. Farmacoterapia antihipertensiva
- 5.4. Prevención secundaria

5.1. DETECCIÓN PRENATAL TEMPRANA:

Actualmente, durante la primera etapa del embarazo, la fase preclínica, se intenta realizar un cribado de preeclampsia para poder seleccionar de manera precoz a las gestantes con riesgo de padecer la enfermedad, para poder prevenir su aparición e intensificar la vigilancia si así lo requiere la gestante. Para ello es especialmente importante que en toda gestante sana se realice una toma de la TA en cada visita del embarazo.

Este cribado se basa en la recogida de una serie de datos y parámetros tales como:

-Historia clínica: se presta atención a factores de riesgo de preeclampsia: hipertensión familiar esencial; obesidad; anormalidades arteriales (como coartación de aorta); trastornos endocrinos (diabetes mellitus, síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, feocromocitoma, tirotoxicosis); glomerulonefritis; enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso, esclerosis sistémica, panarteritis nodosa); nefropatía poliquística; insuficiencia renal aguda.

-Examen doppler de la arteria uterina: si observamos una dilatación mínima de estas arterias mediante la realización del doppler puede ser signo de un desarrollo de preeclampsia en el futuro.

-Analítica: valores bajos de PIGF y VEGF, valores elevados de Sflt-1 y endoglina soluble (esta es una proteína antiangiogénica liberada por la placenta hipoperfundida).

Además, la atención a mujeres sin hipertensión manifiesta pero con sospecha de preeclampsia temprana, tienen un aumento de la vigilancia con atención médica cada tres o cuatro días en la etapa final del embarazo.

Se puede controlar de esta manera pese a ser un embarazo de muy alto riesgo, salvo que sobrevengan problemas añadidos como proteinuria grave, alteraciones visuales o epigástricas, signos de convulsión, etc. En cuyo caso se procede a la atención hospitalaria.

Para que la gestante conozca cuáles son los principales síntomas de preeclampsia debe informarse de los mismos siempre al final del primer trimestre a todas las gestantes normotensas, para que, de presentarse, acudan de inmediato a un centro hospitalario.

5.2. TERMINACIÓN DEL EMBARAZO:

Sin duda, el parto es la curación de la preeclampsia. La cefalea, las alteraciones visuales, el dolor epigástrico indican que la convulsión puede acontecer en cualquier momento. Para la preeclampsia grave existe terapia anticonvulsiva y por lo general antihipertensiva, y es el que se verá más adelante.

Los objetivos para saber cuándo se debe terminar el embarazo son: anticiparse a las convulsiones, prevenir hemorragia intracraneal y daño grave de órganos vitales; y el nacimiento de un recién nacido sano.

Si se sabe que el recién nacido es pretérmino se intenta a veces ganar algo de tiempo para disminuir la mortalidad neonatal, pero esto está justificado en **casos leves** en los que se puede permitir esperar. Se adoptará una conducta expectante con reposo relativo y valorando el bienestar fetal con cardiotocograma basal (CTGB) y ecografías.

Puede brindarse también la maduración pulmonar del feto con dexametasona (no agrava la hipertensión materna y hay más supervivencia fetal) y en el caso de que la cifra de presión diastólica de la embarazada supere los 100mmHg se pueden administrar hipotensores.

La conducta conservadora finaliza en el momento que: aparezca preeclampsia grave, haya riesgo de salud fetal (hipoxia), o se llegue al término del embarazo

Con la preeclampsia **moderada o grave** no se puede permitir ese tiempo de espera y es recomendable el parto si estamos por encima de la semana 34. Si estamos por debajo de esa semana se debe individualizar y tomar la decisión desde la UCI y si la madre no corriera riesgo se puede considerar una conducta expectante, pero no es lo mejor para la madre. No se permitirá nunca esa conducta expectante cuando haya: eclampsia inminente, poca respuesta a hipotensores, sospecha de abrupcio placentae, plaquetopenia con componente de síndrome Hellp, feto de crecimiento restringido, perfil biofísico patológico, onda de velocidad de flujo diastólico cero o reverso.

El trabajo de parto se induce con oxitocina vía intravenosa y hay opiniones de que también debería madurarse el cuello uterino ante de la inducción con una prostaglandina. Si fracasa la inducción o no hay trabajo de parto se realizará un parto por cesárea.

Para una mujer al final de su embarazo con cuello parcialmente borrado y dilatado, incluso los grados más leves de la enfermedad pueden conllevar más riesgo para madre e hijo que una inducción con oxitocina.

Un cuello uterino desfavorable, que impide inducción exitosa del trabajo de parto, sensación de urgencia debido a la gravedad de la preeclampsia y necesidad de coordinar el cuidado intensivo neonatal han llevado a muchos médicos a recomendar una cesárea electiva.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la inducción del trabajo de parto para proceder a un parto vaginal va en mejor interés de la madre.

5.3. FARMACOTERAPIA ANTIHIPERTENSIVA

Dependiendo del estadio de gravedad en el que nos encontremos el tratamiento será diferente.

Para las formas más leves el tratamiento antihipertensivo no ha resultado demasiado eficaz.

Se iniciará un tratamiento antihipertensivo solo cuando existan episodios de hipertensión grave ($\geq 160/110$) con el fin de evitar el riesgo de una hemorragia cerebral. Para el tratamiento de estos episodios de hipertensión grave en los que se requiere una respuesta rápida se administra labetalol intravenoso, hidralazina intravenosa (o intramuscular) o nifedipino oral.

El descenso de la tensión arterial no es indicativo de mejoría de enfermedad subyacente y debe hacerse de forma gradual para no poner en compromiso al oxigenación del feto.

También es recomendable instaura un tratamiento antihipertensivo oral de mantenimiento para evitar que se produzcan más episodios de hipertensión grave. Para ello se utiliza alfametildopa (con ausencia de efectos perjudiciales para el feto) o antagonistas del calcio (nifedipino). Los IECAS están contraindicados en el embarazo, y también los diuréticos salvo situaciones extremas (oliguria persistente, edema agudo de pulmón o edema cerebral).

Tratamiento del ataque eclámptico:

- Soporte de las funciones vitales
- Colocación de una vía intravenosa para la administración de fármacos
- Control de la diuresis con sonda permanente
- Control de la hipertensión en rango seguro con labetalol o hidralazina iv
- Control de convulsiones con diazepam iv

-Prevención de recurrencias con **sulfato de magnesio**:

Este se puede administrar por vía parenteral sin producir depresión del sistema nervioso central ni de la madre ni del lactante. Puede administrarse tanto por vía parenteral como intramuscular. Dado que el trabajo de parto y el parto son periodos más probables para aparecer convulsiones, las mujeres con esta patología suelen recibir sulfato de magnesio durante el trabajo de parto y durante 24 horas tras el parto. Debe tenerse en cuenta que el sulfato de magnesio no se utiliza para tratar la hipertensión.

Debe modificarse la velocidad de infusión del magnesio en caso de que exista insuficiencia renal con disminución de la filtración glomerular ya que al eliminarse la mayoría del magnesio por vía renal podría causar lesiones mayores a este órgano ya perjudicado de base.

- Corrección de la hipoxemia y acidosis si existen
- Comprobación del estado fetal
- Determinación clínica y analítica de la extensión de daños generales
- Finalizar el embarazo una vez estabilizada la paciente.

5.4. PREVENCIÓN SECUNDARIA

Las mujeres que ya han padecido un episodio de preeclampsia están más propensas a complicaciones hipertensivas en embarazos futuros. Cuanto más pronto se diagnostique más probabilidad de recurrencia. También, si la mujer ha padecido preeclampsia de un embarazo tienen más riesgo de parto pretérmino, crecimiento uterino restringido del feto, desprendimiento prematuro de placenta y cesárea, para embarazos futuros.

El tratamiento con sulfato de magnesio se ha demostrado eficaz en la prevención de crisis convulsivas eclámpticas. Hay dudas acerca de si la profilaxis debe administrarse de manera sistemática a todas las hipertensas en trabajo de parto. Algunos médicos creen que una convulsión debida a eclampsia no plantea gran daño inmediato para la mayoría de madres y fetos y creen que debe reservarse el tratamiento con sulfato de magnesio solo para aquellas mujeres que presentan eclampsia.

6. CONSIDERACIONES FINALES:

- El conocimiento de la patología preecláptica es de relevante importancia en lo que a la atención del embarazo se refiere ya aparece en el 5% de las gestaciones y supone una elevada morbimortalidad tanto materna como fetal.
- La hipertensión gestacional puede clasificarse en cuanto a la gravedad del proceso en: hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia y síndrome Hellp (cuadro de mayor riesgo).
- La base de esta patología se encuentra en la deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales, lo que da lugar a unas arterias útero-placentarias malformadas incapaces de responder a los estímulos vasodilatadores (permaneciendo la respuesta a vasoconstrictores) provocándose una situación de vasoconstricción que aumenta las resistencias vasculares elevándose la tensión arterial. Por otro lado, se produce acúmulo de lípidos y otros factores proinflamatorios así como agregados plaquetarios y fibrinoides en la mioíntima de estas arterias contribuyendo a esta situación de vasoconstricción y vasoespasmo y comprometiendo el flujo sanguíneo.
- Esta patología tiene un claro componente inmunológico ya que se comporta como una forma de rechazo agudo en el que intervienen distintos subtipos celulares y factores solubles:
 - Linfocitos T reguladores de la interfase materno-placentaria encargados de la correcta tolerancia fetal y diferenciación del trofoblasto, se encuentran esta patología en niveles muy inferiores a los esperados desarrollándose su función de reconocimiento de manera deficitaria.
 - Células NK uterinas pierden en la preeclampsia el control de su toxicidad por una anormal expresión de sus receptores KIR, liberando citocinas y otros mediadores citotóxicos que dañan al trofoblasto.
 - Las células presentadores de antígeno (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B) se encuentran en la patología preecláptica disminuidas en la interfase materno-placentaria sin poder presentar adecuadamente al antígeno correspondiente a los linfocitos T o haciéndolo de manera aberrante.
 - En cuanto a los factores solubles, hay una serie de citocinas que se sobreexpresan en la patología preecláptica (que no lo hacen en una gestación normal), y existen otras que se encuentran disminuidas (las que aparecen elevadas en una gestación normal) mediando una serie de respuestas proinflamatorias y tóxicas propias del rechazo inmunológico.

- Importa recalcar la similitud de la preeclampsia con el fenómeno de rechazo agudo contra injerto, ya que comparten el mecanismo de pérdida de tolerancia inmunológica (En una gestación normal debe haber tolerancia operacional con interacciones maternofetales sincrónicas y favorables). En la preeclampsia la madre “rechaza” al feto al no reconocerlo como propio. Se ponen en marcha factores como los linfocitos T, células NK, las células presentadoras de antígeno uterinas así como las citocinas secretadas por estas, interaccionando conjuntamente tratando de evitar lo “extraño”.
- Lo más adecuado para tratar de evitar esta patología es un seguimiento adecuado del embarazo y la detección de cualquier anomalía de manera precoz. Si la patología ya se ha instaurado el único tratamiento efectivo es la terminación del embarazo y para la prevención del ataque eclámptico se ha demostrado eficaz la utilización de sulfato de magnesio.
- Pese a todos los estudios que existen hasta el día de hoy, la preeclampsia continua siendo aún una patología no del todo esclarecida y serán precisas investigaciones futuras para continuar averiguando nuevos mecanismos implicados o modificaciones a las hipótesis actuales.

❖ EPÍLOGO

La enfermedad preecláptica ha sido conocida desde un inicio como la enfermedad de las teorías, pues son muchas las que se han postulado tratando de dar un sentido a su etiopatogenia.

En el año 1915, Joseph Bolivar De Lee, conocido como el padre de la obstetricia moderna, ayudado por otros médicos y matronas de la época comenzó a impulsar la práctica ginecológica y obstetra como especialidad fundando así el Lynch-in hospital de Chicago.

En la construcción del mismo, ejecutada por los arquitectos alemanes Schmidt Garden and Martin, Joseph solicitó la colocación de cinco escudos de piedra en el pórtico de acceso al claustro. En dichos escudos pidió grabar los nombres de cuatro ilustres obstetras de la época cuyos descubrimientos habían sido luz en el conocimiento de la especialidad, dejando el escudo central vacío.

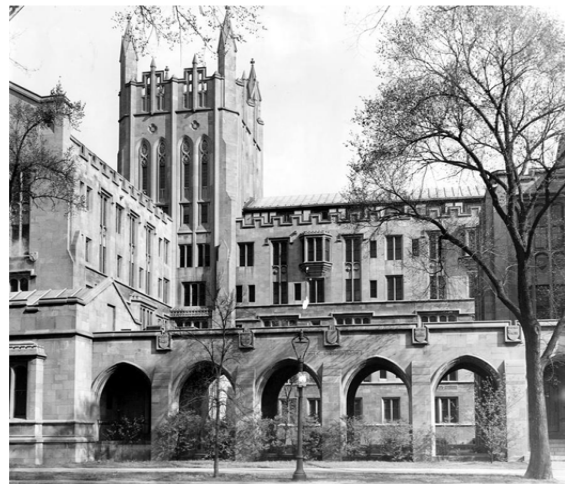
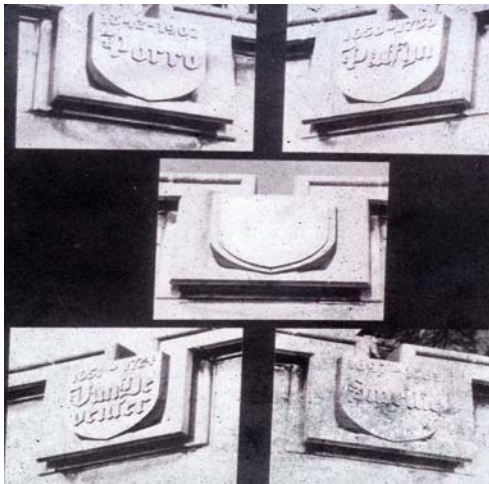


Fig 11: Cinco escudos del Lynch-in hospital. Imagen tomada de la página web ucchicago.edu.

Fig 12: Pórtico del hospital con sus cinco escudos. Imagen tomada de la página web ucchicago.edu.

Joseph Bolivar quiso dejar ese escudo central vacío para que fuera grabado con el nombre de la persona que consiguiera dilucidar el auténtico origen de la patología ecláptica. El escudo continúa en blanco a día de hoy esperando algún día poderse tallar.

❖ BIBLIOGRAFÍA

PARTE 1,2,3,5:

- Schorge, Shaffer, Halvorson, Hoffman, Bradshaw, Cunningham. Williams Ginecología. 22nd ed. México. McGraw-Hill. 2010. CA. 34 p. 761-799
- Antonio Pellicer, Juan José Hidalgo Mora, Alfredo Perales Marín, César Díaz García. Obstetricia y ginecología. 7nd ed. Madrid. Panamericana. 2009. CA. 18-19.
- Pfeifer, Samantha M. NMS obstetricia y ginecología. 6nd ed. EEUU. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkins. 2009. CA. 5-8

PARTE 4:

- Schorge, Shaffer, Halvorson, Hoffman, Bradshaw, Cunningham. Williams Ginecología. 22nd ed. México. McGraw-Hill. 2010. CA. 34 p. 761-799
- Pfeifer, Samantha M. NMS obstetricia y ginecología. 6nd ed. EEUU. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkins. 2009. CA. 5-8

-REFERENCIAS 4.1

- (1) Ana S. Cerdeira, Hernan D. Kopcow, and S. Ananth Karumanchi. Regulatory T cells in preeclampsia. Am J Pathol. 2012; 181: 1900–1902.
- (2) Michael A. Caligiuri. Blood human natural killer cells. 2008; 112: 461-469.
- (3) Atsushi Fukui, AyanoFunamizu, Megumi Yokota, Kenichi Yamada, Rika Nakamua, RieFukuhara, Hidetaka Kimura, Hideki Mizunuma. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. Journal of reproductive immunology. 2011; 90: 105-110
- (4) Susan E. Hiby, Richard Apps, Andrew M. Sharkey, Lydia E. Farrell, Lucy Gardner, Arend Mulder, Frans H. Claas, James J. Walker, Christopher C. Redman, Linda Morgan, Clare Tower, Lesley Regan, Gudrun E. Moore, Mary Carrington, and Ashley Moffett. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by HLA-C2. Journal of clinical investigation. 2010; 120:4102-4110.
- (5) Campbell S. Witt¹, Joanna M. Whiteway, Hilary S. Warren, Anne Barden, Marina. Rogers, Annalise Martin, Lawrie Beilin and Frank T. Christiansen. Alleles of the KIR2DL4 receptor and their lack of association with pre-eclampsia. Eur. J. Immunol. 2002; 32: 18–29.

- (6) OlympeChazara, ShiqiuXiong, and Ashley Moffett. Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance. *Journal of leukocyte biology*. 2011; 90:703-716.
- (7) W. Long , Z. Shi, S. Fan, L. Liu, Y. Lu , X. Guo , C. Rong , X. Cui , H. Ding. Association of maternal KIR and fetal HLA-C genes with the risk of preeclampsia in Chinese Han population. *Journal of reproductive immunology*. 2014; 30:1-5.
- (8) M. H. Larsen, S. Hylenius, A.-M.Nybo, Andersen & T. V. F. Hviid. The 3'-untranslated region of the HLA-G gene in relation to pre-eclampsia: revisited. *Tissue antigens*. 2010; 75:253-261.
- (9) A. Abbas, P. Tripathi, S. Naik& S. Agrawal. Analysis of human leukocyte antigen (HLA)-G polymorphism in normal women and in women with recurrent spontaneous abortions. *European Journal of inmonogenetics*. 2004; 31: 275-278.
- (10) E. Reyna, J. Mejía, N. Reyna, D. Torres, J. Santos y J. Perozo. Concentraciones de interleucina 4 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest. Gin. Obst.* 2011; 38:229-233.
- (11) E. Reyna, J. Mejía, N. Reyna, D. Torres, J. Santos y J. Perozo. Concentraciones de interleucina 10 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest Gin Obst.* 2011; 38:164-168.
- (12) E. Reyna, J. Mejía, N. Reyna, D. Torres, J. Santos y J. Perozo. Concentraciones de interleucina 2 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest Gin Obst.* 2012; 39:48-52.
- (13) E. Reyna, J. Mejía, N. Reyna, D. Torres, J. Santos y J. Perozo. Concentraciones de interleucina 6 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest Gin Obst.* 2012; 39:159-163.
- (14) E. Reyna, J. Mejía, N. Reyna, D. Torres, J. Santos y J. Perozo. Concentraciones de interleucina 15 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest Gin Obst.* 2013; 40:115-119.
- (15) E. Reyna, J. Mejía, N. Reyna, D. Torres, J. Santos y J. Perozo. Concentraciones de interleucina 8 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest Gin Obst.* 2012; 39:182-186.
- (16) Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Ismael Suárez-Torres y Anny Cuevas-González. Concentraciones de quimiocina RANTES en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Prog Obstet Ginecol.* 2014; 57:400—404.

- (17) Fabrizia R.S. Faulhaber, Rita C. Silveira, Ana P. Vargas, Renato S. Procionoy. Chemokines plasma levels in preterm newborns of preeclamptic mothers. *Cytokine*; 2011; 56:515–519.
- (18) Dr. José Daniel Salazar-Exaire, Dra. Ruth Iliana Reyes-Martínez, Dr. Raúl González-Álvarez, Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño. P-selectina como marcador de reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia. *Cir Ciruj* 2004; 72: 121-124.
- (19) E.Reyna Villasmil, J.Mejia, N.Reyna, D.Torres-Cepeda, J.Santos y J.Perozo. Selectinas solubles en preeclámpsicas y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest Gin Obst*. 2013; 40:50-54.
- (20) J. Pollheimer, V. Fock, M. Knöfler. Review: The ADAM metalloproteinases- Novel regulators of trophoblast invasion. *Placenta* 35, Supplement A, *Trophoblast Research*. 2014; 28:57-63.
- (21) JiaYu Zhu, Mei Zhong, ZhanJunPang, YanHong Yu. Dysregulated expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Early Human Development*. 2014; 90:657–664.

-REFERENCIAS 4.2

- (22) Gloria Valdés. El embarazo humano: paradigma biológico de tolerancia y adaptación. Departamento de nefrología y Centro de Investigaciones Médicas. *Rev Med Chile*. 2011; 139: 400-405.
- (23) Estibalitz Laresgoiti-Servitje, Nardhy Gómez-López, and David M. Olson. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update*. 2010 ;16:510-524.
- (24) Hanna, J., Goldman-Wohl, D., Hamani, Y., Avraham, I., Greenfield, C., Natanson-Yaron, S., Prus, D., Cohen-Daniel, L., Arnon, T.I., Manaster, I., Gazit, R., Yutkin, V., Benharroch, D., Porgador, A., Keshet, E., Yagelm, S., Mandelboim. NK cells regulate key developmental processes at the human fetal–maternal interface. *Decidual. Nat. Med*. 2006; 12:1065–1074.
- (25) Hiby S, Walker JJ, O’Shaughnessey KM, Redman CWG, Carrington M, Moffett. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of pre-eclampsia and reproductive success. *Journal Exp Med* 2004; 200:957–965.

- (26) Ivo Brosens, MD; Robert Pijnenborg, PhD; Lisbeth Vercruyssen, MSc; Roberto Romero, MD. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011; 204:193-201.
- (27) Hernan D. Kopcow and S. Ananth Karumanchi. Angiogenic Factors and Natural Killer (NK) Cells in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Journal Reprod Immunol*. 2007; 76:23-29.
- (28) Kjell Haram, Jan Helge Mortensen, and Bálint Nagy. Genetic Aspects of Preeclampsia and the HELLP Syndrome. *Journal of Pregnancy*. 2014, Article ID 910751, 13 pages.
- (29) Mercy Prabhudas, Elisabeth Bonney, Kathleen Carnon, Adrian Erlebacher, Susan Fisher, Martín Matzuk, Gil Mor, Laura Schulz, Sing Sing Way. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat. Immunol*. 2015; 16:328-634.

❖ AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer la colaboración en este trabajo a mi tutor el Dr. J. R. De Miguel por la ayuda prestada y por el entusiasmo mostrado en su especialidad ya que fue eso una de las razones que me motivó para desarrollar este trabajo.

Así mismo, mi segundo agradecimiento es para mi codirector el Dr. G. Ocejón-Vinyals, por todas las facilidades que me ha brindado y por haberme transmitido la curiosidad por la inmunología y las ganas de seguir siempre descubriendo algo nuevo.