



II Jornadas SAB-SAMeR-SAEC

Sociedad Argentina de Biología – Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva – Sociedad Argentina de Embriología Clínica

Organizan y coordinan:

Dra. Fernanda Parborell (SAB), Lic. Iván Anduaga Marchetti (SAMeR),
Lic Fernanda Urquiza (SAEC).

Reproducción 2019;34(1):30-33

El jueves 16 de agosto de 2018 se realizó las II Jornadas SAB-SAMeR-SAEC; dicha reunión se llevó a cabo en el Americas Towers hotel, Libertad 1070. El tema abordado fue “Interacción materno fetal y sus complicaciones asociadas”.

Preeclampsia: la enfermedad de las mil teorías y ninguna solución

Liliana Susana Voto

Fundación Voto. Para la prevención, promoción y protección de la salud de la mujer y el niño.

Desórdenes hipertensivos del embarazo

Preeclampsia: la preeclampsia es un desorden multisistémico progresivo caracterizado por la aparición de hipertensión y proteinuria o hipertensión y disfunción multiorgánica en la última mitad del embarazo o durante el posparto.

Eclampsia: preeclampsia más convulsiones, en ausencia de otras condiciones neurológicas que causen convulsiones.

S. HELLP: podría ser una entidad independiente de la preeclampsia ya que 20% no presentan hipertensión.

Hipertensión crónica: es la que se encuentra al menos dos veces antes de la semana 20 o que persiste durante más de 12 semanas posparto.

Preeclampsia sobreimpuesta a hipertensión crónica: es una hipertensión a la que se le superponen los criterios de preeclampsia. Si tenía proteinuria previa, esta se empeora. La presión empeora respecto de la presión previa. Es luego de la semana 20.

Hipertensión gestacional: hipertensión sin proteinuria ni signos de foco. Aparece luego de la semana 20 y se resuelve antes de las 12 semanas de puerperio. 20% desarrollan preeclampsia. Entre 10 y 50% progresan a preeclampsia, y esta progresión es el principal riesgo de la hipertensión gestacional, con las consecuentes complicaciones potenciales para la madre, y el feto neonato.

Prevención primaria:

Suplementación de calcio: como posible modo de acción, se ha señalado reducción de la liberación de la hormona paratiroidea e intracelular

de calcio, disminuyendo con ello la contractilidad del músculo liso; efecto indirecto en la función del músculo liso, al aumentar los niveles de magnesio

Suplementación de vitamina D: la deficiencia de vitamina D (< 30 ng/mL) podría interferir con los mecanismos involucrados en la patogénesis de la preeclampsia incluyendo la invasión trofoblástica y la inmunomodulación, el control de la presión sanguínea y la proteinuria. Incluso hay cierta vinculación con la diabetes. Sin embargo, la suplementación de la vitamina D aún es controvertida.

Administración de ácido acetilsalicílico: una dosis diaria baja de aspirina iniciada antes de la semana 16 puede cambiar el equilibrio biológico prostaciclina-tromboxano a favor de la vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria en mujeres gestantes tendientes a desarrollar un trastorno hipertensivo.

Predicción/marcadores:

La realización de marcadores bioquímicos y biofísicos (translucencia nucal, *free beta*, PAPP-A, etc.) en semana 11-13 fue publicado por Nicolaides y col. como un método efectivo para la predicción de preeclampsia.

Por otra parte, ya desde 1980, el grupo de Roberts en San Francisco, observó que la placenta produciría factores circulantes responsables más tarde de la disfunción endotelial y el daño en los órganos de choque en la PE.

En esa misma línea de observación, en 2004, Levine publicó en el *New England Journal of Medicine* la modificación de ciertos factores angiogénicos asociados al desarrollo de preeclampsia:

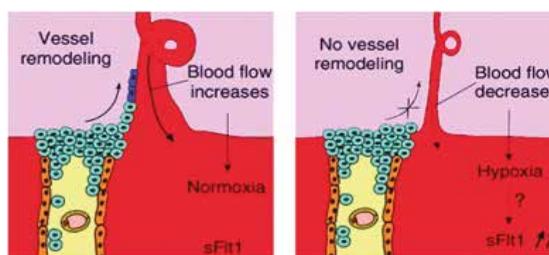
- Aumento de fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1).
- Disminución del placentar growth factor (PlGF).

Fisiopatología de la preeclampsia:

Durante un embarazo normal el citotrofoblasto invade a través del miometrio el endotelio y la túnica muscular de las arterias espiraladas. El modelaje de las arterias espiraladas ocurre al final del primer trimestre y se completa para la semana 20, aunque no se conoce con exactitud.

Para lograr esto, el citotrofoblasto sufre una diferenciación en cuanto a la expresión de sus mo-

léculas de adhesión, desde aquellas características de células epiteliales (integrina alfa6/beta1, alfav/beta5, E caderina) a las de las células endoteliales (integrina alfa1/beta1, alfav/3, VE-caderina). Este cambio concluye con el aumento de la capacitancia del lecho vascular, pero ocurre en las pacientes que desarrollan preeclampsia. Durante el embarazo en caso de preeclampsia se detecta un fallo de esta migración del citotrofoblasto, no obteniendo así la disminución de la resistencia vascular y el aumento de la capacitancia vascular, por lo cual los vasos permanecen estrechos y reactivos.



Pero la hipoperfusión aparece también como causa de la placentación anormal.

Por ejemplo, en casos de insuficiencia vacular como la diabetes, el lupus, la enfermedad renal, o las trombofilias o vivir en altitudes de más de 3000 metros, aumentan el riesgo de preeclampsia aumenta. Pero también la hiperperfusión es una consecuencia, ya que a medida que el embarazo progresa, la hipoperfusión se acentúa (anormalidad de la inmunidad materno fetal).

La placenta hipoperfundida libera factores a la circulación (factores placentarios, peroxidación lipídica, estrés oxidativo, TNF-a, endotelina-1), que alteran la función endotelial conduciendo a los signos sistémicos de la enfermedad así como a los cambios histopatológicos placentarios como la trombosis decidual, infartos placentarios, reducción del espacio intervelloso y la aterosclerosis aguda en el sector de las arterias espiraladas (necrosis fibrinoide, acumulación de macrófagos con contenido graso, infiltrado mononuclear). La aterosclerosis aguda es una lesión de las arterias espiraladas que conduce a la disminución del flujo sanguíneo placentario y se puede encontrar en placentas de pacientes con preeclampsia, muerte fetal, retardo

del crecimiento fetal, prematuros, ruptura prematura de membranas y abortos, y dado que lesiones similares pueden verse en vasos deciduales de pacientes con enfermedades autoinmunes, podría tratarse de un marcador de agresión inmunológica materna contra el feto.

Aspectos inmunológicos también son considerados en la patogenia a partir de la observación de que la exposición previa a antígenos paternos parece tener un efecto protector. Por ejemplo, las mujeres que son nulíparas, el uso de métodos anticonceptivos de barrera o el uso de ICSI en fertilidad asistida tienen menos exposición a antígenos paternos y mayor riesgo de desarrollar preeclampsia.

Más aun, las pacientes que son tratadas en programas de ovo-donación tienen un riesgo de más de 4 veces mayor de desarrollar la patología que las que conciben naturalmente, apoyando la hipótesis de la intolerancia inmunológica. Podría estar involucrado un conflicto entre genes maternos y paternos que induciría un incremento de la actividad de las células NK sobre el trofoblasto.

Incremento de procesos inflamatorios: los procesos apoptóticos y de necrosis placentaria debido a la hipoxia liberan ADN fetal, proteínas del sincio tóxicas y sFlt1 en cantidad mayor a lo normal, y esto podría incrementar procesos de la inflamación. Así, las mujeres que desarrollaran preeclampsia tienen niveles más altos de ADN fetal libre con un pico tres semanas antes de desarrollar signos de la enfermedad.

Otras teorías apuntan a factores genéticos, aumento de la sensibilidad a la angiotensina II, etcétera.

Recurrencia en futuros embarazos:

En caso de preeclampsia severa de 25 a 65%, y en caso de leves 7%.

Riesgo de desarrollar HTA crónica: 24%.

Por eso es importante el seguimiento posembarazo acompañado de cambios en el estilo de vida y/o medicación cuando sea necesario.

Estatinas

Metabólica

Antecedentes endometriales de la preeclampsia

María Belén Rabaglino,¹ Kirk Conrad²

¹CONICET, Argentina.

²Universidad de Florida, EE.UU.

En un estudio previo reanalizamos nuestros datos de microarreglos (GSE12767) para identificar los genes expresados diferencialmente (GED) en muestras de vellosidades coriónicas (VC) obtenidas de mujeres a las 11,5 semanas de gestación que desarrollaron preeclampsia severa (PE-VC) (relativo a muestras de VC obtenidas de mujeres con embarazos normales), y luego compararlos a los GED en decidua normal. Sorpresivamente, los resultados revelaron que la (pre) decidualización (DEC) defectuosa podía tener un rol importante en la etiología de la PE (Hypertension 65:421-9, 2015). Además, estipulamos que la patología molecular de las placentas obtenidas en el parto de mujeres con PE estaría reflejando más la consecuencia que la causa de la enfermedad (Placenta 60: 119-129, 2017). Por lo tanto, nos planteamos la hipótesis de que la transcriptómica endometrial de patologías asociadas con la decidualización deficiente podría tener cierta similitud con la transcriptómica de PE-VC, lo que sugeriría una etiología molecular compartida. El objetivo de este estudio fue utilizar un enfoque bioinformático reanalizando los resultados de microarreglos de diferentes experimentos con el fin de comparar la transcriptómica de PE-VC con la transcriptómica endometrial fisiológica durante la (pre) DEC, o patológica de enfermedades endometriales tales como fallas en la implantación (FI) y aborto espontáneo recurrente (AER).

Datos de microarreglos, disponibles públicamente, fueron reanalizados con el software R para determinar los GED ($p < 0,05$) en muestras de: 1) endometrio secretorio tardío relativo al endometrio proliferativo (GSE4888) y endo-

metrio decidualizado a las 10 semanas de gestación comparado a endometrio no decidualizado (EMTAB-680), es decir, GED en (pre) DEC; 2) endometrio de mujeres con FI o AER relativo al endometrio de mujeres fértiles (GSE58144), y 3) decidua basal (DB) de mujeres con PE (PE-DB) relativo a DB de mujeres con parto prematuro (GSE94643). Primero se determinó si había asociación significativa entre estos GED y los GED en PE-VC por el test de Chi-cuadrado. Luego, los GED comunes fueron examinados por rutas KEGG significativas utilizando el software DAVID. Finalmente, se aplicó un análisis de redes con el software Cytoscape para identificar los genes más relevantes en la ruta KEGG determinada previamente.

Se encontró que hubo una asociación significativa ($p < 0,05$) entre los genes expresados en direcciones opuestas entre (pre) DEC y PE-VC, y entre los genes expresados en la misma dirección entre PE-VC, FA y AER. No hubo asociación significativa entre los GED en PE-VC y PE-DB. Los GED que formaban parte de estas asociaciones signifi-

cativas enriquecían por la ruta “interacción entre citoquinas y sus receptores” ($p = 0,01$). En otras palabras, la mayoría de los genes involucrados en esta ruta estaban estimulados en (pre) DEC pero inhibidos en PE-VC, FA, y AER, aunque no estaban desregulados en PE-DB. El análisis de redes mostró que los genes más afectados eran aquellos relacionados con la decidualización (tales como PRL y su receptor, PRLR) y con la función de las células Natural Killer (NK; tales como IL15 y las tres cadenas de su receptor: IL15RA, IL2RB y IL2RG).

En conclusión, estos datos sugieren que tanto las patologías endometriales que llevan a pérdidas embrionarias, como la decidua de mujeres que van a sufrir PE más tarde en la gestación, comparten una etiología molecular similar que estaría relacionada con la función de las citoquinas y sus receptores, principalmente con aquellas involucradas en la decidualización y funcionalidad de células NK. El número, tipo y magnitud de desregulación de estas citoquinas y/o receptores podrían conducir a los distintos resultados obstétricos observados.