



Artículo de revisión



Fisiopatología de la preeclampsia placentaria

Pathophysiology of placental preeclampsia

Francisco Javier Cruz-Martínez*

Citar como: Cruz-Martínez FJ. Fisiopatología de la preeclampsia placentaria. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(1):37-44.

RESUMEN

La preeclampsia es una patología interesante desde el punto de vista fisiopatológico. En este artículo expondré los mecanismos que participan en el desarrollo de la preeclampsia placentaria, que es la primera etapa de varias que rigen la preeclampsia de aparición temprana. En el artículo se describe la participación de los múltiples mecanismos que interactúan para ocasionar el proceso de mala placentación. Describiré la participación de los componentes inmunológicos y no inmunológicos, entre ellos macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, asesinas naturales, antígenos leucocitarios humanos, Linfocitos T (CD4, TH-17 y reguladores), equilibrio TH1/TH2, disfunción endotelial por enfermedades crónicas degenerativas, que participan en la remodelación anómala de las arterias uterinas que desemboca en una hipoperfusión uteroplacentaria que lleva a fenómenos complejos de apoptosis, necrosis y aponecrosis, que sirven de sustrato para que se dé la secreción de las micropartículas que serán las desencadenantes de las manifestaciones clínicas en la madre.

ABSTRACT

Preeclampsia in general terms is a very interesting pathology from a pathophysiological point of view. In this article I will describe the pathophysiological mechanisms that participate in the development of placental preeclampsia, which is the first stage of several that lead to early-onset preeclampsia. I mention the participation of the multiple mechanisms that interact to cause the process of poor placentation. The participation of immunological and non-immunological components will be described, including macrophages, neutrophils, dendritic cells, natural killers, human leukocyte antigens, T lymphocytes (CD4, TH-17 and regulators), TH1/TH2 balance, endothelial dysfunction due to chronic-degenerative diseases, which participate in the altered remodeling of the uterine arteries that leads to uteroplacental hypoperfusion result in complex phenomena of apoptosis, necrosis and aponecrosis, which serve as a substrate for the secretion of microparticles that will be the triggers of the clinical manifestations in the mother.

INTRODUCCIÓN

En obstetricia, no existe patología más apasionante desde un punto de vista fisiopatológico que iguale a la preeclampsia. A pesar de los avances a pasos agigantados que ha dado la ciencia médica, sigue sin tener una explicación total.^{1,2}

Actualmente se describen dos tipos de preeclampsia: de aparición temprana y tardía, dependiendo si se presenta antes o después de la semana 34 de gestación. En la variante de aparición temprana, la más importante de ambas porque es la que más correlaciona con disfunción orgánica en la madre, es donde se presenta el fenómeno de la preeclampsia placentaria.

Existe una serie de factores de riesgo que vuelve a las pacientes más propensas a desarrollar preeclampsia (**Cuadro 1**); más adelante, explicaré los posibles mecanismos para esta relación.

Antes de continuar describiendo el proceso fisiopatológico de la enfermedad, es conveniente observar el proceso de placentación normal:

Alrededor del séptimo día posterior a la fecundación, una vez que el embrión ha viajado a lo largo de la trompa de Falopio, llega a la cavidad virtual del útero. Su componente trofoblástico se pone en contacto con la decidua basal, capa más superficial del endometrio, y comienza un proceso muy interesante de varias semanas, que consiste en la implantación, invasión y formación de las vellosidades coriales en sus tres diferentes etapas. Estas vellosidades se coordinarán con la circulación uterina que desarrollará una serie de cambios anatómicos en las arterias espirales, que deben aumentar en diámetro y capacitancia, para finalmente formar un intrincado sistema circulatorio local, llamado circulación uteroplacentaria, que es esencial para llevar a cabo la nutrición del feto.³

* Unidad de Cuidados Intensivos adultos Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología y Obstetricia N. 3 Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano Del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México.

Cuadro 1. Factores de riesgo para desarrollo de preeclampsia

• Preeclampsia en embarazos previos
• Edad materna por debajo de 18 años o por arriba de 35 años
• Exposición corta a los componentes estructurales del semen <ul style="list-style-type: none"> • Intervalo de tiempo corto desde el primer coito hasta la fecundación • Métodos de planificación familiar de tipo barrera • Inseminación artificial (esperma y ovocito).
• Cambio de pareja
• Historia Familiar
• Enfermedades autoinmunes <ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico. • Anticuerpos anti receptor tipo 1 de angiotensina II • Anticuerpos antifosfolípidos.
• Hipertensión arterial sistémica
• Diabetes mellitus previa o gestacional
• Obesidad IMC >30
• Síndrome metabólico
• Enfermedad renal previa
• Embarazo múltiple
• Trombofilia <ul style="list-style-type: none"> • Mutación de factor V de Leiden • Mutación de protrombina G20210A

El propósito de este artículo es describir todos los mecanismos fisiopatológicos que participan en los trastornos de placentación anómala inherentes a la preeclampsia placentaria que interactúan para que se presente disfunción de la circulación.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA PLACENTARIA

Dentro de los factores de riesgo descritos, la enfermedad se presenta principalmente en pacientes primigestas, con exposición corta a los componentes estructurales del semen, como en un intervalo corto desde el primer coito hasta la fecundación, el uso de métodos de planificación familiar de tipo barrera y en inseminación artificial tanto de esperma como de ovocito. El cambio de pareja aumenta la predisposición de la enfermedad en una intensidad similar a las primigestas y existe una predisposición familiar descrita.⁴⁻¹⁰ Estos factores de riesgo mencionados nos llevan a pensar en uno de los sistemas más complejos del organismo: el sistema inmunológico.

El producto de la fecundación es una mezcla de los componentes genéticos de la madre y del padre, estrictamente distinto al de la madre. Un aloinjerto capaz,

por medio de antígenos y moléculas de histocompatibilidad de los componentes estructurales del trofoblasto, de estimular el sistema inmunológico de la madre y propiciar su rechazo.⁴ Primero, por medio del sistema inmunológico innato (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y asesinas naturales o NK, de sus siglas en inglés: Natural Killer) que reconoce patrones moleculares específicos y componentes ajenos del complejo mayor de histocompatibilidad. Después, por el sistema inmunológico adquirido, por estimulación de los linfocitos T, realizado por la presentación de antígenos por macrófagos y células dendríticas que tuvieron contacto primario con los antígenos del aloinjerto. Esta estimulación de los linfocitos T conlleva una interacción entre el complejo mayor de histocompatibilidad de las células presentadoras del antígeno y los receptores de linfocitos T. La interacción desencadena modificaciones en los propios linfocitos, respuestas inmunes secundarias y memoria inmunológica.

Es un hecho que, si el sistema inmunológico de la madre rechaza al producto de la fecundación, se da un aborto espontáneo, pero si solo es rechazado parcialmente, se puede iniciar un proceso de mala placentación que culmina en la presencia de preeclampsia placentaria.^{4,11,12}

Se ha propuesto que el sistema inmunológico de la madre a nivel uterino tiene la capacidad de modificarse para generar una tolerancia inmunológica hacia los antígenos del producto, se han implicado una serie de mecanismos que pudieran estar inmiscuidos en este proceso.^{13,14}

Las células del trofoblasto tienen expresión limitada de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad o MHC (de sus siglas en inglés: Major Histocompatibility Complex), en cambio el sincitiotrofoblasto carece completamente de la expresión de estas.¹⁵

El citotrofoblasto, que en etapas tempranas de la implantación e invasión tiene contacto directo con la decidua basal de la madre, tiene dentro de los componentes estructurales de su membrana celular moléculas del MHC conocidas como antígeno leucocitario humano (de sus siglas en inglés: Human Leucocitary Antigen, HLA). Estos antígenos pueden desencadenar respuestas inmunológicas de rechazo de las células NK, cuando se les reconoce como extraños. El citotrofoblasto cuenta con moléculas del HLA que son no polimórficas, como el HLA-E, HLA-F y HLA-G, estas moléculas al ser las mismas para toda la especie humana, no desencadenan respuesta de las células NK de la decidua. Sin embargo, otra molécula del MHC que es polimórfica y distinta para cada ser humano, el HLA-C, con más de 100 alelos, también forma parte de los componentes estructurales del citotrofoblasto, esta molécula sí puede ser capaz de estimular a las células NK, por medio de sus receptores KIR (de sus siglas en inglés: *Killer Inmunoglobulin-like Receptor*).⁴

Existen más de 17 genes para los receptores KIR. Estas moléculas tienen una muy alta variabilidad genética, pero a grandes rasgos, estos receptores pueden, según su haplotipo clasificarse en dos grandes grupos: A y B. Se ha descrito en la literatura que las células NK producen quimiocinas y citoquinas angiogénicas que promueven la invasión del trofoblasto, esto como efecto secundario a la interacción de las moléculas de HLA-C del citotrofoblasto y los receptores KIR de las células NK. Si el receptor KIR, por medio de su fenotipo es de tipo B (tipo estimulante) llevaría a cabo la estimulación de secreción de las sustancias pro-invasión, pero si genéticamente es de tipo A (tipo no estimulante), esta secreción no se llevaría a cabo y terminaría en un rechazo del aloinjerto.^{4,15,16}

Por medio de un dimorfismo de un aminoácido, el HLA-C se puede clasificar en HLA-C1 y HLA-C2, ésta segunda molécula es la que de mejor manera interactúa con los receptores KIR estimulantes o pro-invasión. Por lo tanto, la combinación genética de HLA-C2/C2 con KIR B/B, será la combinación que mejor promueva la implantación e invasión del trofoblasto. En cambio, la combinación de HLA-C1/C1 con KIR A/A, sería la que más predispone a la aparición de rechazo, mala placentación y preeclampsia placentaria. Estos datos facilitan la búsqueda según información genética, sobre cuáles pacientes tienen una mayor predisposición a desarrollar preeclampsia, lo que de manera parcial explica la predisposición familiar que algunas pacientes tienen para el desarrollo de la enfermedad.^{4,17}

De alguna forma, el primer embarazo confiere cierta protección para la enfermedad, mediante memoria inmunológica. Parece que hay una participación de los linfocitos T reguladores de la decidua basal, estos reconocen el HLA-C paterno que forma parte de los componentes estructurales del semen. Se observa que las células NK pueden mantener la memoria y montar el equivalente de una respuesta inmunitaria secundaria. Los macrófagos y las células dendríticas igualmente pueden generar una forma de memoria por modificación epigenética de genes TLR (de sus siglas en inglés: *Toll-Like Receptors*) específicos.^{4,18-20} Esta protección no dura mucho tiempo y conforme el periodo intergenésico aumenta, también aumenta nuevamente el riesgo de desarrollar preeclampsia en el embarazo posterior. Por otro lado, el cambio de pareja aumenta el riesgo de preeclampsia a un nivel similar a la primera gestación, altamente sugestivo de una memoria específica.^{4,7-10}

En investigación experimental se ha estudiado la molécula conocida como IDO (indolamina dioxigenasa o 2, 3-dioxigenasa), que es un importante regulador inmunológico, es una enzima envuelta en el catabolismo del aminoácido triptófano, esta enzima es estimulada por citoquinas como interferón gama. En el contexto del sistema inmunológico es una sustancia capaz de estimular la diferenciación de linfocitos T a linfocitos T reguladores,²¹ que

en su ausencia se reprogramarían para convertirse en linfocitos con fenotipo TH-17, con mayor actividad pro-inflamatoria.²² En experimentos con ratas se ha observado que la administración de un inhibidor de esta sustancia alrededor del día 4.5 post concepción, produce el rechazo del aloinjerto con aborto espontáneo.²³ Pero, si es administrado a los 6.5 días post concepción se desarrolla un cuadro clínico con hipertensión sistólica, que asemeja al cuadro clínico de la preeclampsia, la proteinuria descrita en estos animales es inconsistente, seguramente porque los animales fueron sacrificados prematuramente al día 16.5 post concepción.²⁴ El estudio nos afirma que el sistema inmunológico está inmiscuido en la tolerancia hacia la implantación del aloinjerto, y orienta a que el equilibrio entre los linfocitos T reguladores y TH17 tienen un papel de suma importancia para que el proceso se lleve a cabo.

Para que los linfocitos T reguladores, células NK, macrófagos y células dendríticas confieran el reconocimiento del HLA-C paterno y permitan tolerar el aloinjerto, es importante mantener un ambiente predominantemente anti-inflamatorio en la decidua basal. Los linfocitos T CD4 son clave para mantener este ambiente regulando la respuesta inmunológica. Estas células producen citoquinas: Los linfocitos T-CD4 tipo Th1, producen interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interleucina-12 (IL-12), interleucina-15 (IL-15), interleucina-18 (IL-18), interferón gama (IFN-g) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) que promueven respuestas fuertes mediadas por células, que favorecen un ambiente proinflamatorio. Por el contrario, los linfocitos T-CD4 tipo Th2, secretan interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-10 (IL-10), interleucina-13 (IL-13) y factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) que regulan la respuesta humoral y favorecen un ambiente antiinflamatorio.²⁵

Los principales sitios de producción de citocinas tipo Th2 provienen de tejidos no linfoides, incluidos los tejidos placentarios y deciduales, en particular del trofoblasto. Durante el embarazo normal, el equilibrio de la actividad Th1 / Th2 se desplaza fuertemente hacia la actividad Th2. El conocido "Fenómeno Th2" que desempeña un papel protector potencial en la relación feto-materna.²⁶ Hormonas como la progesterona y los estrógenos funcionan como reguladores inmunológicos y promueven que se mantenga este equilibrio.²⁵ Los procesos inflamatorios de infección, tanto bacterianos, como virales que alteran el equilibrio de las citocinas Th1 y Th2 provocan un cambio hacia un predominio de Th1.²⁷ Una interpretación simple refiere que en un entorno Th1 se tiende a suprimir la generación de linfocitos T reguladores que hacen que la tolerancia inmunológica ganada se pierda.²⁸

Algunas patologías autoinmunes policlonales como lupus eritematosos sistémico, o la presencia individual de

auto anticuerpos como los anticuerpos antifosfolípidos y los anticuerpos anti receptor tipo I de angiotensina II, aumentan el riesgo de preeclampsia.^{29,30} Se ha demostrado que la administración de estos anticuerpos puede dar un cuadro similar a la preeclampsia en animales de experimentación.³¹ Los factores de autoinmunidad pueden o no estar presentes para el desarrollo de la enfermedad. Estos autoanticuerpos también se han encontrado en pacientes con embarazo normal.³² Por lo tanto, estos factores son solo una parte de los mecanismos descritos para el desarrollo de la enfermedad, y por sí solos no explican totalmente su aparición.

Aún queda en el ámbito inmunológico mucho material de investigación, para tratar de explicar en su totalidad los mecanismos implicados en el trastorno de implantación, invasión y formación de vellosidades coriales útiles, y de cómo estos mecanismos se encuentran inmiscuidos en la explicación fisiopatológica de la preeclampsia placentaria.

Otra situación muy interesante es que las pacientes con manifestaciones de enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, falla renal y síndrome metabólico tienen una mayor predisposición para el desarrollo de la enfermedad.

Además del proceso de implantación, invasión, formación y crecimiento de las vellosidades coriales; en la contraparte materna, también se tiene que llevar a cabo un proceso de remodelación de las arterias uterinas, que tienen que cambiar su anatomía para mantener un acople adecuado de la circulación uteroplacentaria, que permitirá en el tercer trimestre mantener un flujo sanguíneo placentario que alcanza hasta 700 mL/min, necesario para poder solventar las necesidades metabólicas de la placenta y el producto. Las pacientes que padecen enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, falla renal y síndrome metabólico, desafortunadamente se encuentran ya con afección vascular, específicamente por un proceso de disfunción endotelial crónica, secundaria a mecanismos como glucosilación no enzimática,³³ lesión de los vasos por fricción de los componentes sanguíneos hacia sus paredes, hipertrofia de la musculatura lisa vascular, aterosclerosis, etc.³⁴ Estos factores hacen que las arterias espirales, a pesar de tener los estímulos específicos inherentes al proceso de placentación, pierdan la capacidad para poder realizar los cambios morfológicos adecuados para el acople de la circulación uteroplacentaria, dando por resultado, una remodelación incompleta, y por ende, una mala placentación.³⁵

Existe evidencia de que no el feto, sino la placenta es el mayor determinante en el desarrollo de la preeclampsia clínica en la madre, sustentando esto en que la mayoría de las pacientes presenta resolución de signos y síntomas en las primeras 48 horas posteriores al retiro del tejido placentario. Por otro lado, se puede desarrollar pree-

clampsia postparto en presencia de restos placentarios. Igualmente se ha observado desarrollo de la patología en embarazos molares que carecen de feto. Además, la única forma de evitar que una enferma que padece preeclampsia evolucione en su historia natural de la enfermedad hacia la disfunción orgánica múltiple y la muerte, es el retiro del tejido placentario, por medio de la resolución del embarazo.³⁶

Una vez que los eventos fisiopatológicos hacen que la circulación útero-placentaria se afecte, como resultado de un proceso de placentación anómala, sea por el componente trofoblástico o por la mala remodelación de las arterias uterinas o ambos, se obtiene un bajo flujo sanguíneo y una alta resistencia vascular, situación completamente diferente a lo que sucede en las mujeres con un embarazo normal, donde se mantiene una circulación uteroplacentaria con un alto flujo y baja resistencia.³⁷ Las pacientes con preeclampsia placentaria, por ende, manifiestan estrés mecánico en las paredes vasculares y una hipoperfusión e hipoxia placentaria y hacia el producto.³⁸

Defectos genéticos y adquiridos de procoagulación como la del factor V (G1691A; factor V Leiden), la protrombina (G20210A), hiperhomocisteinemia y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, pueden también interferir con la diferenciación del trofoblasto y producir una placentación inadecuada. Además, producen trombosis de los vasos placentarios, con una mayor reducción de la perfusión. Estos factores pueden actuar como un cofactor en la patogénesis de la preeclampsia placentaria y/o acelerar su curso y gravedad.³⁹

El factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF (de sus siglas en inglés: *Vascular Endothelial Growth Factor*) es una sustancia fisiológica inmiscuida en la angiogénesis y linfangiogénesis. Los genes del factor de crecimiento vascular endotelial, son una familia que incluye la síntesis de diferentes glicoproteínas (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D), incluido el factor de crecimiento placentario o PlGF (de sus siglas en inglés: *Placental Growth Factor*).^{40,41} Existen 3 diferentes receptores de tipo tirosina cinasa para esta sustancia, descritos como VEGFR-1 o también conocido como Flt-1 (de sus siglas en inglés: *fms-like tyrosine kinase*) que se une a VEGF-A y PlGF, VEGFR-2 o Flk-1/KDR (de sus siglas en inglés: *kinase domain region KDR human homologue or Flk-1 murin homologue*) que se une a VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D, y el VEGFR-3 (Flt-4), que se une al VEGF-C y VEGF-D, que tienen función tanto en angiogénesis (Flt-1 y Flk-1/KDR) como en linfangiogénesis (Flk-1/KDR y Flt-4).⁴⁰⁻⁴⁴ La síntesis tanto de VEGF, como de sus receptores se ve estimulada principalmente por hipoxia tisular, por medio de sustancias como el factor inducible por hipoxia 1 alfa o HIF 1 alfa (por sus siglas en inglés: *hipoxia-inducible factor 1 alfa*), entre otras.

Por respuesta a la placentación alterada con hipoxia secundaria en la circulación uteroplacentaria, el endotelio inicia un aumento en la síntesis de HIF 1 alfa, esta molécula inicia un aumento compensador en la síntesis del receptor VEGFR-1 (Flt-1), específicamente buscando la neoformación de vasos sanguíneos, para compensar la hipoxia.⁴⁵⁻⁴⁸ Se ha demostrado en cultivos de células del trofoblasto de pacientes con preeclampsia, que el mRNA para Flt-1 se encuentra aumentado. También se ha demostrado cómo el estímulo hipóxico produce un aumento significativo en la síntesis de Flt-1 en cultivos de placentas del primer trimestre.⁴⁶⁻⁴⁸ En la literatura internacional se describe que algunas pacientes tienen trastornos genéticos que sintetizan una forma de este receptor que no es funcional, sintetizado en su forma soluble (sFlt-1). Otros receptores de factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento y transformación beta, también conocido como endoglina (Eng), también son estimulados en su síntesis por la hipoxia y el estrés mecánico. Además de la hipoxia y factores genéticos, otros factores como la expresión deficiente de hemoxigenasa, estrés oxidativo, inflamación, señalización de células asesinas naturales (NK) alteradas, deficiencia de catecol-O-metil transferasa, la vía del complemento, anticuerpos agonistas de la angiotensina II tipo I y el VEGF endometrial, son vías alternativas para el aumento de síntesis de sFLT-1 y Eng. Sin embargo, no se sabe qué tan relevantes son estas vías en la enfermedad humana. Estos mecanismos compensadores tienen la finalidad de preservar con vida los tejidos afectados por hipoperfusión e hipoxia.⁴⁹

En todas las células que se ven afectadas por hipoxia, y en la que los mecanismos compensadores no logran mantener un nivel mínimo necesario de oxígeno, se produce de manera inherente al proceso de déficit en la síntesis de ATP, una pérdida de la capacidad para el funcionamiento de la bomba sodio-potasio-ATPasa en la membrana celular, que produce un desequilibrio iónico y, por medio de receptores dependientes de voltaje, se permite una entrada de calcio a la célula. Esta entrada de calcio produce, por un lado, una estimulación en la síntesis de reactantes de oxígeno como el peróxido (O_2), peroxinitrito (ONOO-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2),^{50,51} y por otro lado (según la intensidad de la isquemia y fenómenos de reperfusión), que se desencadenen los mecanismos de destrucción celular: la necrosis, la apoptosis y la aponecrosis.

En el caso de la apoptosis, es un tipo de destrucción celular que se desencadena por isquemia-reperfusión, donde la entrada excesiva de calcio al espacio intracelular e intramitocondrial, además de la síntesis de reactantes de oxígeno, produce en la mitocondria una estimulación secundaria a la redistribución del citocromo c y del factor inductor de la apoptosis o AIF (de sus siglas en inglés: *Apoptosis-Inducing Factor*), de proteasas conocidas como

caspasas, que llevan a una posterior pérdida de volumen celular con condensación de la cromatina y fragmentación de DNA.⁵² Este proceso normal de recambio celular en el tejido del sincitiotrofoblasto que recubre las paredes de los vasos de la circulación útero-placentaria.⁵³ Es un proceso que lleva a la muerte celular, pero mantiene la membrana, para evitar la excreción de sustancias intracelulares. Los desechos de este proceso (cuerpos apoptóticos) se liberan a la circulación materna envueltos en su membrana protectora, impidiendo así el contacto directo con tejido materno y evitando una respuesta inmunológica exagerada.⁵⁴ Éste material apoptótico es posteriormente procesado por células fagocíticas como los macrófagos alveolares.⁵⁵ Para que éste proceso ocurra exitosamente, se requiere de un período necesario para que las distintas etapas se acoplen adecuadamente, lo que en general toma 3 a 4 semanas.⁵⁶

La necrosis celular es un proceso relacionado a isquemia severa sin reperfusión, que hace que los reactantes de oxígeno produzcan oxidación directa de los componentes intracelulares como proteínas, lípidos y DNA, también se da una estimulación directa del poro de paso de la permeabilidad transmembrana o PTP (por sus siglas en inglés: *Permeability Transition Pore*) con posterior edema citoplasmático y mitocondrial, y disolución de la membrana celular.

En la preeclampsia placentaria, secundario a los procesos de isquemia severa por la mala placentación, hay un incremento en el número de células que sufren apoptosis, por lo que, la maquinaria para el proceso de degradación celular se encuentra sobre exigida. De esta manera, no se permite un tiempo suficiente para que la cascada apoptótica se complete, esto conduce a que partes necróticas de estas células se desprendan y así liberan componentes intracelulares parcialmente degradados, sin una cubierta de membrana.^{57,58} El desprendimiento necrótico de fragmentos intracelulares del sincitiotrofoblasto incompletamente degradados, se conoce como aponecrosis, y se refiere a la disrupción de un proceso programado dependiente de energía (apoptosis) en favor de un proceso caótico independiente de energía (necrosis).⁵⁹⁻⁶²

Desde hace ya varios años, era evidente para los investigadores que micropartículas del sincitiotrofoblasto procedentes de células del tejido placentario, producían un proceso inflamatorio estéril, por estimulación secundaria de células del sistema inmunológico en las mujeres embarazadas sanas. Este proceso inflamatorio, sin duda se ve ampliamente incrementado en pacientes portadoras de preeclampsia.⁶³⁻⁶⁵ En investigación experimental se demostró que estas micropartículas son capaces de modificar la funcionalidad de células del sistema inmunológico, como parte de mecanismos complejos que llevan a la estimulación del factor nuclear KB o NF-KB (de sus siglas en inglés: *Nuclear Factor KB*), que produce un posterior aumento en la síntesis de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el

factor de necrosis tumoral alfa o TNF alfa (de sus siglas en inglés: *Tumoral Necrosis Factor*).⁶⁶ Fue de igual manera evidente que el producir experimentalmente un estímulo hipóxico (que trataba de emular la hipoxia secundaria a la mala placentación, característica de la preeclampsia placentaria) al tejido placentario, se lograba con una diferencia estadísticamente significativa, aumentar el potencial de ésta síntesis.⁶⁷

Seguramente de manera inherente a la estimulación del factor NF-KB, además de IL-6 y TNF alfa, otras sustancias como IL-1, IL-2, IL-3, IL-8, IL-12, linfotóxina, interferón-β, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos, factor estimulador de colonias de macrófagos-granulocitos, molécula de adhesión intracelular 1, molécula de adhesión celular vascular 1 o VCAM-1 (por sus siglas en inglés: *Vascular Cell Adhesion Molecule*), selectina E, también se ven alteradas a la alza en su síntesis, tanto a nivel placentario como materno.⁶⁸

Seguimos sin conocer en su totalidad cuáles son las micropartículas procedentes del sincitiotrofoblasto capaces de producir inflamación estéril. Sin embargo, actualmente sabemos que como parte de los componentes estructurales de los organelos celulares del sincitiotrofoblasto tenemos a las moléculas conocidas como alarminas, incluidas están el ácido úrico, fragmentos de DNA fetal, la molécula nuclear conocida como HMGB1 (por sus siglas en inglés: *High Mobility Group Box 1*), la IL-1, proteínas de choque térmico, moléculas de ATP, reactantes de oxígeno, histonas, DNA mitocondrial. Estas moléculas en su conjunto son conocidas como patrones moleculares asociados a daño o DAMPs (de sus siglas en inglés: *Damage-Associated Molecular Patterns*). El sistema inmunológico innato (células dendríticas, macrófagos y neutrófilos), por medio de receptores de reconocimiento de patrones o PRRs (de sus siglas en inglés: *Pattern Recognition Receptors*), entre ellos incluidos los TLRs (de sus siglas en inglés *Toll-like receptors*), NLRs e inflamomas citoplásmicos (de sus siglas en inglés: *NOD-Like Receptors*), RIG-I intracelular (de sus siglas en inglés: *Retinoic Acid-Inducible Gene-1*), receptores de lectina transmembrana tipo-C, y los receptores AIM2-like (de sus siglas en inglés: *Absent In Melanoma 2*), reconocen éstas sustancias, y producen una amplificación de la respuesta inmunológica materna, por mediación de factores como el NF-KB.^{69,70}

CONCLUSIONES

La preeclampsia placentaria es una patología compleja desde el punto de vista fisiopatológico. La participación de componentes inmunológicos y no inmunológicos que interactúan entre sí y llevan a las pacientes a presentar trastornos de mala placentación que desembocan en los

procesos de necrosis y aponecrosis, donde se lleva a cabo la lisis de la membrana de las células del sincitiotrofoblasto y una inyección directa a la circulación materna de componentes moleculares intracelulares. Los reactantes de oxígeno (O₂, ONOO⁻, H₂O₂), factores antiangiogénicos (sFLT-1 y Eng), DAMPs (ácido úrico, fragmentos de DNA fetal, HMGB1, IL-1, proteínas de choque térmico, moléculas de ATP, histonas, DNA mitocondrial) y otras micropartículas del sincitiotrofoblasto, que se excretan hacia la circulación materna serán los causantes de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia materna.^{52,71}

REFERENCIAS

- Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S954-S962. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.024.
- Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):989-90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100248.
- González-Merlo J, González E, Fabre E. *Obstetricia*. Elsevier. 2018.
- Christopher W. G. Redman, Ian L. Sargent. *Immunology of Pre-Eclampsia*. *American Journal of Reproductive Immunology* 2010; 63: 534-543.
- Robillard PY, Hulsey TC. Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996; 347: 619.
- Kho EM, McCowan LM, North RA, et al. On behalf of the SCOPE Consortium: duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 66-73.
- Zhang J, Patel G: Partner change and perinatal outcomes. a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(1): 46-57.
- Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of Preeclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology* 2001; 12: 624-629.
- Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol* 1999; 45: 81-88.
- Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346: 33-38.
- Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 342-352.
- Wilczynski JR. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and preeclampsia the same basic mechanism? *Hum Immunol* 2006; 67: 492-511.
- Billington WD. The immunological problem of pregnancy. 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. *J Reprod Immunol* 2003; 60: 1-11.
- Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76: 30-39.
- Rajagopalan S, Long EO. Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease. *J Exp Med* 2005; 201: 1025-1029.
- Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, et al. Combinations of

- maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200: 957–965.
17. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2008; 23: 972–976.
 18. Tilburgs T, Scherjon SA, van der Mast BJ, et al. Fetal-maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 148–157.
 19. Sun JC, Lanier LL. Natural killer cells remember: an evolutionary bridge between innate and adaptive immunity? *Eur J Immunol* 2009; 39: 2059–2064.
 20. Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature* 2007; 447: 972–978.
 21. Mellor AL, Munn DH. Creating immune privilege. active local suppression that benefits friends, but protects foes. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 74–80.
 22. Baban B, Chandler PR, Sharma MD, et al. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into Th17-like T cells. *J Immunol* 2009; 183: 2475–2483.
 23. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998; 281: 1191–1193.
 24. Nishizawa H, Hasegawa K, Suzuki M, et al. Mouse model for allogeneic immune reaction against fetus recapitulates human pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 1–6.
 25. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss III JF, Petraglia F: Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009; 16: 206–215.
 26. Chaouat G. Regulation of T-cell activities at the fetoplacental interface—by placenta? *Am J Reprod Immunol*. 1999;42:199-204.
 27. Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R: Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Matern Child Health J* 2008; 12:223–242.
 28. Caretto D, Katzman SD, Villarino AV, Gallo E, Abbas AK: Cutting edge: the Th1 response inhibits the generation of peripheral regulatory T cells. *J Immunol* 2010; 184:30–34.
 29. Abrahams VM. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res* 2009; 124: 521–525.
 30. Dechend R, Muller DN, Wallukat G, Homuth V, Krause M, Dudenhausen J, et al. Activating autoantibodies against the AT1 receptor in preeclampsia. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 61–65.
 31. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14: 855–862.
 32. Herse F, Verlohren S, Wenzel K, et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension* 2009; 53: 393–398.
 33. Méndez JD, Xie J, Aguilar-Hernández M, Méndez-Valenzuela V. Trends in advanced glycation end products research in diabetes mellitus and its complications. *Mol Cell Biochem* 2010; 341: 33–41.
 34. Lahera V, Cediel E, de las Heras N, et al. Alteraciones del endotelio en la hipertensión 2003; 23(4): 3-12.
 35. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 177–191.
 36. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors, and the Pathogenesis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin* 2010; 37: 239–253.
 37. Ambreen A, Harrison A, Harrison M. Preeclampsia: Systemic Endothelial Damage Leading to Increased Activation of The Blood Coagulation Cascade. *Journal of Biotech Research* 2012; 4: 26-43
 38. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease. *Cells*. 2022 Feb 6;11(3):568. doi: 10.3390/cells11030568.
 39. Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Apr;65(4):377-94. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00913.x.
 40. Gebara N, Correia Y, Wang K, Bussolati B. Angiogenic Properties of Placenta-Derived Extracellular Vesicles in Normal Pregnancy and in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2021 May; 22(10): 5402. doi: 10.3390/ijms22105402.
 41. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581–611.
 42. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A (164/165) and PIGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13(5): 169–175.
 43. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006; 312(5): 549–560.
 44. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(3): 227–241.
 45. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 649–658.
 46. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fmslike tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004; 145(11): 4838–4845.
 47. Shore VH, Wang TH, Wang CL, et al. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta* 1997; 18(8): 657–665.
 48. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1): 260–266.
 49. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Mar;24(2):131-8. doi: 10.1097/MNH.0000000000000105.
 50. Gupta S, Agarwal A, Sharma R. The rol of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 807-816.
 51. Rajmakers M, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia. rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension* 2004; 44: 374-380.
 52. Lizarbe MI. El suicidio y la muerte celular. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (Esp)* 2007; 101: 1-33.
 53. Huppertz B, Herrler A. Regulation of proliferation and apoptosis during development of the preimplantation embryo and the placenta. *Birth Def Res (part C)* 2005;75:249-61.

54. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15.
55. Lunetta P, Penttilä A. Immunohistochemical identification of syncytiotrophoblastic cells and megakaryocytes in pulmonary vessels in a fatal case of amniotic fluid embolism. *Int J Legal Med* 1996; 108: 210-4.
56. Huppertz B, Kadyrov M, Kigdom JC. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 29-39.
57. Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(6): 632-640.
58. Johansen M, Redman CW, Wilkins T, Sargent IL. Trophoblast deportation in human pregnancy---its relevance for pre-eclampsia. *Placenta* 1999; 20: 531-539.
59. Formigli L, Papucci L, Tani A, et al. Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a syncretic process of cell death sharing apoptosis and necrosis. *J Cell Physiol* 2000; 182: 41-49.
60. Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y, Nelson DM. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278: C982-C988.
61. Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Bianchi DW, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free feto-placental DNA. *Am J Pathol* 2006; 169: 400-404.
62. Straszewski S, Abrahams V, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocrine Rev* 2005; 26: 877-897.
63. Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CW. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 943-949.
64. Germain SJ, Sacks GP, Soorana SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007; 178: 5949-5956.
65. Sabapatha A, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56: 345-355.
66. Vaughan JE, Walsh SW. Activation of NF- κ B in Placentas of Women with Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31(2): 243-251.
67. Seung SM, Romero R, Lee YJ, Park IS, Park CW, Bo Yoon BH. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012; 207: 337.e1-8.
68. Echeverri NP, Mockus IS. Factor nuclear κ B (NF- κ B): Signaling and su importancia en enfermedades inflamatorias y cáncer. *Rev. Fac. Med* 2008; 56 (2): 135.
69. Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction*. 2016 Dec;152(6):R277-R292. DOI: 10.1530/REP-16-0453.
70. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J Biol Chem*. 2014 Dec 19;289(51):35237-45. doi: 10.1074/jbc.R114.619304.
71. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Send to Trends Mol Med*. 2015 Feb;21(2):88-97. doi: 10.1016/j.molmed.2014.11.009.