



EDITORIAL

¿Puede la medicina reproductiva ayudar a comprender la etiopatogenia de la preeclampsia?



Can reproductive medicine help to understand the aetiopathogenesis of pre-eclampsia?

Francisco Sellers López^{a,*}, Joaquín Llácer Aparicio^b y Rafael Bernabeu Pérez^b

^a Unidad de Obstetricia, Instituto Bernabeu Alicante, Alicante, España

^b Unidad de Reproducción Humana, Instituto Bernabeu Alicante, Alicante, España

La preeclampsia sigue siendo en el siglo XXI un reto sin resolver, una entidad con una repercusión en cuanto a cifras de complicaciones fetales y maternas importantes y con una incidencia cada vez mayor. Es por ello que cualquier procedimiento que logre conocer, predecir o evitar su aparición se traducirá en un importante logro.

Clásicamente se la ha denominado como el «síndrome de las teorías», con denominaciones y definiciones totalmente diferentes a lo largo de la historia y con revisión continua de los factores de riesgo, de su predicción, prevención y tratamiento. Recientemente, en las últimas Guías de hipertensión en el embarazo, publicadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos se procede al cambio de la definición (no se incluye la proteinuria) y se especifica que la incidencia sigue en claro aumento y, sin embargo, aunque ha habido avances importantes, la etiología sigue sin aclararse y el tratamiento no mejora los resultados respecto a la morbilidad materno-fetal (ACOG, 2013).

Su etiopatogenia parece depender de muchas circunstancias, pues en definitiva el éxito de cualquier gestación depende de diversos y continuos procesos maternos y fetales, para propiciar la adecuada implantación embrionaria con su correspondiente desarrollo placentario. También la última revisión canadiense hace referencia a la posible

etiopatogenia, presentando otra visión del problema: opina que el origen de la preeclampsia surge principalmente debido a una placentación imperfecta (de aparición temprana o tardía) con activación directa de células endoteliales, con impacto variable sobre múltiples órganos y sistemas, con una gravedad por tanto muy diferente y gradual (Magee et al., 2014).

En estos procesos se involucran multitud de factores. Los genéticos: hasta 178 genes han sido relacionados con la preeclampsia y con el síndrome HELLP (Jebbink et al., 2012). En otra publicación más reciente (Triche et al., 2014) se trata de identificar los genes candidatos y variantes genéticas de la preeclampsia, desde una imprescindible aproximación bioinformática, pues identifican 162 genes de origen solo materno, 130 genes de origen solo fetal y 144 genes de ambas fuentes y concluyendo que la PE representa varios genotipos distintos, con diferentes contribuciones genéticas de la madre y el feto, muchas de ellas superpuestas.

Además de los factores genéticos intervienen los hormonales, inmunológicos, moleculares, inflamatorios, metabólicos, vasculares y de aporte de oxígeno. Todos ellos necesitan una perfecta sincronía para permitir un buen acoplamiento entre embrión y endometrio para lograr el funcionamiento idóneo de la llamada unidad fetoplacentaria.

Revisten gran importancia los factores angiogénicos, sobre los que se han desarrollado diversos test dirigidos a la predicción de la preeclampsia. Los más estudiados son: el *vascular endothelial growth factor* (VEGF), el *placental*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fsellers@institutobernabeu.com
(F. Sellers López).

growth factor, la endoglina soluble, la forma truncada del receptor VEGF tipo 1 y la *soluble fms-like tyrosinekinase 1* (sFlt-1). La hipoxia tras una perfusión inadecuada estimula la liberación de sFlt-1, causando alteración del endotelio materno y la consiguiente restricción del crecimiento placentario. Por tanto, en la preeclampsia se evidencia niveles maternos elevados de sFlt-1/endoglina soluble y disminuidos de VEGF/PlGF, es decir, una evidente anti-angiogénesis con lesión vascular y permeabilidad capilar aumentada (Levine et al., 2006).

Respecto a la receptividad e implantación embrionaria, factores clave en la medicina reproductiva, conocemos algunas cuestiones interesantes y relacionadas hasta cierto punto con la posible etiopatogenia de la preeclampsia. La implantación embrionaria requiere un endometrio preparado con anterioridad con cambios, tanto de estructura, pinópodos, que aparecen en la ventana de implantación, como de función, y todo ello gracias a diversas biomoléculas expresadas por sus correspondientes genes: integrinas, citocinas, selectinas, mucinas, etc. Podemos resumir estos procesos en:

- Decidualización endometrial: con la participación de numerosos factores moleculares, como las citoquinas, interleuquinas, activina A; linfocitos Th1 y linfocitos Th2; las células NK y uNK, productoras a su vez de las citoquinas imprescindibles para la correcta angiogénesis (King, 2000).
- Implantación del blastocisto, con la ventana de receptividad sujeta a la presencia de otras moléculas: selectinas, integrinas, citoquinas. Así, el trofoblasto temprano produce gonadotropina coriónica que a su vez controla la formación de vellosidades, necesitando genes específicos, factores de transcripción, hormonas, citoquinas y correctos niveles de oxígeno (Aplin y Kimber, 2004). Finalmente se produce la adhesión del embrión y la invasión en el endometrio del trofoblasto, con señales activadoras e inhibitorias que influyen el grado de invasión trofoblástica en la pared de las arterias espirales, comprobándose la estrecha interacción que existe entre el endometrio y la superficie del trofoectodermo del blastocisto ya eclosionado.

Se cree como mecanismo íntimo desencadenante de la preeclampsia un rechazo materno inicial al citotrofoblasto y, consecuentemente, una remodelación inadecuada de las arterias espirales, que es la condición fundamental para la adaptación materna a ese embarazo. Esta situación ocasiona una implantación placentaria defectuosa, que se torna hipóxica, ocasionando una reacción inmune caracterizada por la secreción aumentada de mediadores de la inflamación desde la placenta, y que actúan sobre el endotelio vascular. Según la zona afectada por estos vasos surgen la gran diversidad de síntomas y la gran disparidad de órganos afectados: una enfermedad generalizada con diversas manifestaciones.

Numerosos artículos comprueban la vascularización placentaria mediante la angiografía power-doppler y tridimensión, correlacionando la deficiente calidad de la perfusión con resultados perinatales adversos, en concreto, con la preeclampsia y el retardo de crecimiento fetal, y ya incluso desde el primer trimestre (Costa et al., 2010; Odibo et al., 2011; Hafner et al., 2010; Mihu et al., 2012;

Odeh et al., 2011; Pomorski et al., 2012). Se trata pues de la demostración objetiva y en estudios clínicos de la patogenia expresada anteriormente referente a la deficiente vascularización trofoblástica y sus consecuencias en la unidad feto-placentaria.

Hay recientes conocimientos y situaciones diversas en el ámbito de la medicina reproductiva que pudieran aportar alguna luz respecto a la fisiopatología de la preeclampsia, pues como hemos expuesto, el origen de esta se inicia en etapas muy tempranas, momento estudiado en profundidad en el ámbito de la reproducción.

Podemos detallar, a modo de ejemplo, algunos datos relevantes surgidos del estudio y tratamiento en la pareja estéril:

- Se sabe que la exposición continua al semen de la pareja tiene un fuerte efecto protector contra la preeclampsia, debido probablemente a la absorción de varios factores inmunes presentes en el fluido seminal. Y curiosamente, el efecto protector de la multiparidad se pierde con el cambio de pareja. E incluso, un período de exposición al esperma dentro de una relación estable, cuando se busca el embarazo, está asociado con una mayor protección y menor incidencia de la preeclampsia (Dekker et al., 1998).
- Un gran número de efectos adversos perinatales, como enfermedad hipertensiva, retardos de crecimiento, parto prematuro, bajo peso e incluso incremento de anomalías congénitas se han asociado a los embarazos conseguidos tras reproducción asistida, tras la debida corrección respecto a edad materna y gestación múltiple (Wen et al., 2012; Hansen et al., 2004). Y ya se ha comprobado diferencias a nivel histológico e inmunohistoquímico significativas en las placentas tras ciclos de ovodonación, probablemente por la ya comentada actividad inmune aumentada a nivel trofoblástico (Gundogan et al., 2010). Sin duda, estas placentas son un modelo único de investigación como un auténtico injerto biológico.
- Muchos abortos espontáneos del primer trimestre son catalogados como inmunitarios: la inmunidad materna desencadena un ataque destructivo en contra de los tejidos del feto en desarrollo. Tratamientos utilizados en el aborto de repetición, como el acetilsalicílico, es curiosamente el único aceptado para lograr la disminución de la aparición de la preeclampsia si se administra a partir del primer trimestre, es decir, en pleno desarrollo placentario, pero no después.
- Recientes artículos correlacionan la calidad de la vascularización endometrial y subendometrial con la implantación embrionaria, en gestaciones tras técnicas de reproducción asistida (Žácková et al., 2009; Ng et al., 2007). Igualmente, se ha comprobado la deficiente vascularización en gestaciones tras fecundación *in vitro* que presentarán preeclampsia (Lai et al., 2014). Y también, la vascularización placentaria se ha demostrado más deficiente igualmente en gestaciones tras ovodonación, con el ya comentado método de *angiopower* y tridimensión (Sellers et al., 2010).
- Los niveles séricos elevados de gonadotropinas necesarios para la estimulación ovárica, se sabe que tienen efectos deletéreos en la receptividad endometrial, y una menor tasa de implantación, contribuyendo a algún tipo de defecto en la placentación. Se ha comprobado que los

ciclos de criotransferencia, con endometrio sin estimulación previa conllevan mejores resultados obstétricos y perinatales, especialmente objetivables en el mayor peso fetal (Kalra et al., 2011; Maheshwari et al., 2012).

- Se prefiere, de acuerdo a la numerosa bibliografía reciente (Shapiro et al., 2014), el endometrio íntegro de estos ciclos con embriones congelados, para conseguir una mejor receptividad y una adecuada implantación embrionaria con habituales mejores resultados obstétricos y perinatales. Aunque curiosamente, algunos riesgos aumentan, como el acretismo placentario: se podría pensar que una «excesiva implantación» podría degenerar en este acretismo placentario.
- Y sigue siendo un reto en medicina reproductiva el grupo de pacientes que, a pesar de una buena morfología embrionaria y una correcta transferencia, no logran el embarazo, en ocasiones de manera repetida.

Es por tanto lógico que se haya incluido ya como factor de riesgo en la aparición de la preeclampsia el embarazo conseguido con reproducción asistida, como así se ha recogido en la guía canadiense, y como allí se especifica, especialmente en caso de donación de gametos. En definitiva, cotejar y relacionar las diversas teorías y conocimientos recientes sobre preeclampsia, receptividad endometrial, implantación y desarrollo embrionario precoz es posible que consiga mejorar el pronóstico reproductivo y obstétrico de muchas pacientes.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists; Task force on hypertension in pregnancy, 2013. [Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task force on hypertension in pregnancy.](#) *Obstet Gynecol* 122, 1122–1131.
- Aplin, J.D., Kimber, S.J., 2004. [Trophoblast-uterine interactions at implantation.](#) *Reprod Biol Endocrinol* 2, 48–59.
- Costa, J., Rice, H., Cardwell, C., Hunter, A., Ong, S., 2010. [An assessment of vascularity and flow intensity of the placenta in normal pregnancy and pre-eclampsia using three-dimensional ultrasound.](#) *J Matern Fetal Neonatal Med* 23, 894–899.
- Dekker, G.A1, Robillard, P.Y., Hulsey, T.C., 1998. [Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: A review of corroborative epidemiologic studies.](#) *Obstet Gynecol Surv* 53, 377–382.
- Gundogan, F., Bianchi, D.W., Scherjon, S.A., Roberts, D.J., 2010. [Placental pathology in egg donor pregnancies.](#) *Fertil Steril* 93, 397–404.
- Hafner, E., Metzenbauer, M., Stümpflen, I., Waldhör, T., Philipp, K., 2010. [First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies.](#) *Placenta* 31, 756–763.
- Hansen, M., Bower, C., Milne, E., de Klerk, N., Kurinczuk, J., 2004. [Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review.](#) *Hum Reprod* 20, 328–388.
- Jebbink, J., Wolters, A., Fernando, F., Afink, G., Van der Post, J., Ris-Stalpers, C., 2012. [Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome- a review.](#) *Biochim Biophys Acta* 1822, 1960–1969.
- Kalra, S.K., Ratcliffe, S.J., Coutifaris, C., Molinaro, T., Barnhart, K.T., 2011. [Ovarian stimulation and low birth weight in infants conceived through in vitro fertilization.](#) *Obstet Gynecol* 118, 863–871.
- King, A., 2000. [Uterine leukocytes and decidualization.](#) *Hum Reprod Update* 6, 28–36.
- Lai, C.W., Yung, S.S., Ng, E.H., 2014. [Endometrial vascularity is lower in pregnancies with pregnancy-induced hypertension or small-for-gestational-age fetus in live birth after in-vitro fertilization.](#) *Ultrasound Obstet Gynecol* 44, 455–460.
- Levine, R.J., Lam, C., Qian, C., 2006. [Soluble endoglin and other circulating angiogenic factors in preeclampsia.](#) *N Engl J Med* 355, 992–1005.
- Magee, L.A., Pels, A., Helewa, M., Rey, E., von Dadelszen, P., 2014. [SOGC Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary.](#) *J Obstet Gynaecol Can* 36, 575–576.
- Maheshwari, A., Pandey, S., Shetty, A., Hamilton, M., Bhattacharya, S., 2012. [Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: A systematic review and meta-analysis.](#) *Fertil Steril* 98, 368–377.
- Mihu, C.M., Drugan, T., Mihu, D., 2012. [Contribution of 3D power doppler ultrasound to the evaluation of placental circulation in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia.](#) *J Perinat Med* 40, 359–364.
- Ng, E.H., Chan, C.C., Tang, O.S., Yeung, W.S., Ho, P.C., 2007. [Endometrial and subendometrial vascularity is higher in pregnant patients with livebirth following ART than in those who suffer a miscarriage.](#) *Hum Reprod* 22, 1134–1141.
- Odeh, M., Ophir, E., Maximovsky, O., Grinin, V., Bornstein, J., 2011. [Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation.](#) *Prenat Diagn* 31, 367–371.
- Odibo, A.O., Goetzinger, K.R., Huster, K.M., Christiansen, J.K., Odibo, L., Tuuli, M.G., 2011. [Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes.](#) *Placenta* 32, 230–234.
- Pomorski, M., Zimmer, M., Florjanski, J., Michniewicz, J., Wiartowski, A., Fuchs, T., et al., 2012. [Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional power doppler.](#) *Arch Gynecol Obstet* 285, 331–337.
- Sellers, F., Orozco, D., Gil, V., Lozano, J.M., Palacios, A., Bernabeu, R., 2010. [Analysis of placental vascularization by means of 3D power doppler in women pregnant following oocyte donation.](#) *Reprod Sci* 17 (8), 54–759.
- Shapiro, B.S., Daneshmand, S.T., Garner, F.C., Aguirre, M., Hudson, C., 2014. [Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer.](#) *Fertil Steril* 102, 3–9.
- Triche, E.W., Uzun, A., DeWan, A.T., Kurihara, I., Liu, J., Occhio-grosso, R., et al., 2014. [Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia.](#) *Obstet Gynecol* 123, 1155–1161.
- Wen, J., Jiang, J., Ding, C., Dai, J., Liu, Y., Xia, Y., et al., 2012. [Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: A meta-analysis.](#) *Fertil Steril* 97, 1331–1337.
- Žácková, T., Järvelä, I.Y., Tapanainen, J.S., Feyereisl, J., 2009. [Assessment of endometrial and ovarian characteristics using three dimensional power doppler ultrasound to predict response in frozen embryo transfer cycles.](#) *Reprod Biol Endocrinol* 7, 151.