

LA PREECLÀMPSIA



Àmbit principal: Fisiologia i Fisiopatologia

Àmbits secundaris: Bioquímica i Biologia Molecular, Salut Pública i
Farmacologia

Marina Ruano Garau

Facultat de Farmàcia

Universitat de Barcelona (UB)



Aquesta obra està subjecta a una
[licència Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ÍNDEX

1. Resum i <i>abstract</i>	p. 3
2. Justificació de la integració dels àmbits	p. 5
3. Introducció	p. 6
3.1. Concepte d'embaràs	p. 6
3.2. Fecundació	p. 6
3.3. Implantació a l'endometri i formació de la placenta	p. 8
3.4. Complicacions de l'embaràs. Preeclàmpsia	p. 9
4. Objectius	p. 11
5. Material i mètodes	p. 12
6. Resultats i discussió	p. 13
6.1. Aspectes generals de la preeclàmpsia	p. 13
6.2. El paper de la placenta a la preeclàmpsia	p. 15
6.3. Formació de la placenta en un embaràs normal	p. 15
6.4. Formació de la placenta en un embaràs amb preeclàmpsia	p. 18
6.4.1. Factors implicats en la invasió trofoblàstica anòmala	p. 20
6.4.1.1. Via de senyalització NOTCH	p. 20
6.4.1.2. Gen STOX1	p. 21
6.4.1.3. Sistema immunitari fetal i maternal	p. 21
6.4.1.4. Sistema renina – angiotensina – aldosterona	p. 22
6.4.1.5. Endotelina	p. 22
6.4.1.6. Estrès oxidatiu	p. 23
6.5. Proteïnes implicades en la preeclàmpsia	p. 23
6.5.1. Proteïnes proangiogèniques	p. 24
6.5.2. Proteïnes antiangiogèniques	p. 24
6.5.3. Variació dels nivells de proteïnes proangiogèniques i antiangiogèniques	p. 27
6.6. Diagnòstic diferencial de la preeclàmpsia	p. 28
6.6.1. Insuficiència renal crònica	p. 28
6.6.2. Nefritis lúpica	p. 29

6.6.3. Hipertensió crònica	p. 29
6.7. Complicació més important de la preeclàmpsia: l'eclàmpsia	p. 30
6.8. Tractament de la preeclàmpsia	p. 30
6.8.1. Finalització de l'embaràs	p. 30
6.8.2. Sulfat de magnesi	p. 31
6.8.3. Tractament antihipertensiu	p. 31
6.8.4. Àcid acetil salicílic	p. 31
6.8.5. Tractaments potencials i perspectives futures de recerca	p. 32
7. Conclusions	p. 33
8. Agraïments	p. 34
9. Bibliografia	p. 35

1. RESUM I ABSTRACT

Resum

La preeclàmpsia és una patologia de l'embaràs que es diagnostica quan la dona gestant presenta pressió arterial elevada i proteïnúria, habitualment després de la 20^a setmana d'embaràs. És la causa principal de mortalitat i morbiditat perinatals i maternals a nivell mundial, amb una incidència anual del 3 - 5% del total d'embarassos. Una invasió trofoblàstica incompleta de l'endometri durant la formació de la placenta, que es tradueix en anomalies en la remodelació de les artèries espirals maternes, sembla ser la causa principal de l'aparició de la malaltia. S'ha demostrat el paper d'una sèrie de factors en el desenvolupament de la preeclàmpsia, entre els quals destaquen alteracions en la via de senyalització NOTCH, en el gen STOX1, en el sistema immunitari fetal i maternal, en el sistema renina – angiotensina – aldosterona i en l'endotelina, així com un augment de l'estrès oxidatiu. Durant la passada dècada es va descobrir que el desequilibri entre una sèrie de factors proangiogènics i antiangiogènics sintetitzats per la placenta porta a la disfunció endotelial sistèmica característica de la preeclàmpsia. L'únic tractament eficaç descrit fins al moment per al tractament de la malaltia és la inducció del part. Tot i així, existeixen una sèrie de fàrmacs per pal·liar la simptomatologia i prevenir i tractar les convulsions associades a l'eclàmpsia, que és la complicació més important de la patologia descrita. Aquesta, juntament amb altres possibles complicacions, pot portar a la mort, tant de la pacient com del fetus, i és per això que es considera un problema de salut pública arreu del món.

Abstract

Preeclampsia is a pregnancy specific syndrome characterized by hypertension and proteinuria, usually after 20 weeks' gestation. It's the most important cause of maternal and perinatal mortality and morbidity worldwide, with a global annual incidence of 3 – 5% of all pregnancies. An incomplete cytotrophoblast invasion during the placenta formation, which causes abnormalities in spiral arteries remodelling, seems to be the major cause of the development of this disorder. It has been demonstrated that there are several factors tied to the pathogenesis of preeclampsia,

such as alterations of the NOTCH signalling pathway, the STOX1 gene, the foetal and maternal immune factors, the rennin – angiotensin – aldosterone system and the endothelin and an increase in the oxidative stress. During the last decade, it was discovered that the imbalance between some proangiogenic and antiangiogenic factors released by the placenta leads to the systemic endothelial dysfunction typical of preeclampsia. Currently, the only definitive treatment for preeclampsia is the labor induction. Despite this fact, there are some drugs to alleviate the clinical manifestations of preeclampsia and to prevent and treat the seizures related to eclampsia, the most important complication of the disease. This, along with other possible complications, can lead to the death of both the patient and the fetus, and that is why it is considered a public health problem worldwide.

2. JUSTIFICACIÓ DE LA INTEGRACIÓ DELS ÀMBITS

Els dos objectius principals de la realització de qualsevol Treball Final de Grau són, tal com s'indica al Pla Docent de l'assignatura, d'una banda *interrelacionar, aprofundir i gestionar racionalment els continguts formatius rebuts al llarg del grau i aplicar-los en el desenvolupament d'un tema d'interès en l'àmbit farmacèutic*. D'altra banda, *posar en pràctica les competències específiques i transversals adquirides al llarg dels estudis de grau de Farmàcia en l'esmentat desenvolupament*.

Per tal d'assolir aquestes fites, es requereix la integració d'una sèrie d'àmbits docents propis del grau, un dels quals n'és el principal.

En aquest cas concret, l'àmbit docent principal és Fisiologia i Fisiopatologia, ja que el treball consisteix, majoritàriament, en l'explicació de la fisiopatologia de la preeclàmpsia, una malaltia que pot aparèixer durant l'embaràs. Com a àmbits secundaris se n'han triat tres: Bioquímica i Biologia Molecular, Salut Pública i Farmacologia i Terapèutica.

Donat que es creu que és el desequilibri entre proteïnes proangiogèniques i antiangiogèniques el causant de l'aparició de la preeclàmpsia, el de Bioquímica i Biologia Molecular és un dels àmbits sobre els quals se sustenta aquest treball, ja que ens permet abordar l'estudi d'aquestes proteïnes. Degut a la incidència d'aquesta malaltia en els països occidentals i les seves conseqüències, és considerada un problema de Salut Pública per organismes com la Organització Mundial de la Salut (OMS) [1]. És per això que l'àmbit de Salut Pública també s'inclou en aquest treball.

I per últim, l'àmbit de Farmacologia i Terapèutica també en forma part en tant que hi ha un apartat dedicat al tractament de la malaltia, en què es fa referència a una sèrie de fàrmacs que permeten pal·liar les manifestacions clíniques que la preeclàmpsia provoca, així com prevenir i tractar possibles complicacions.

3. INTRODUCCIÓ

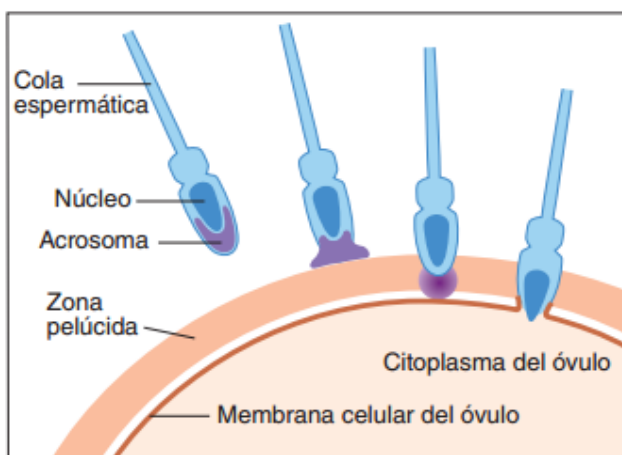
3.1. Concepte d'embaràs

L'embaràs és l'estat fisiològic de la femella dels mamífers en el període comprès des de la fecundació de l'òvul fins al moment del part. En la dona, l'embaràs dura uns nou mesos; de fet, tot i que és impossible fer una avaluació precisa, l'interval real va de 265 a 280 dies després de l'inici de la darrera menstruació [2].

3.2. Fecundació

Després de l'ejaculació masculina a l'interior de la vagina durant el coït, alguns espermatozous travessen l'úter i arriben a les ampul·les, que es troben a l'extrem ovàric de les trompes de Fal·lopi. Això és possible gràcies a les contraccions de l'úter i de les trompes, estimulades per les prostaglandines existents en el líquid seminal i per l'oxitocina alliberada pel lòbul posterior de la hipòfisi durant l'orgasme femení. Dels gairebé 500 milions d'espermatozous alliberats, només uns milers aconseguen arribar a l'ampul·la [3]. I d'aquests, només entre 50 i 100 arriben fins a l'òvul [4].

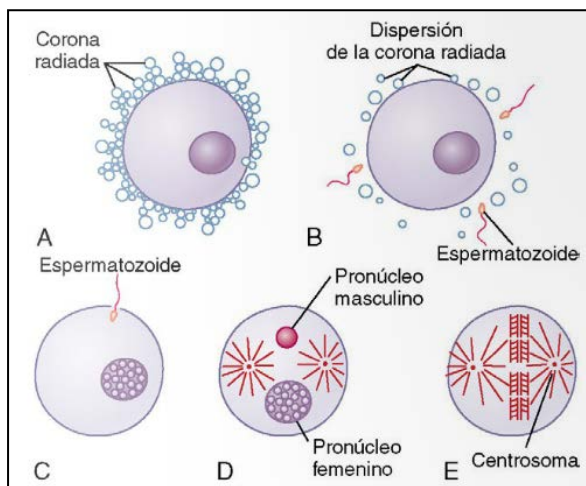
La fecundació sol produir-se a l'ampul·la d'una trompa, poc després que l'òvul i l'espermatozou penetrin dins la mateixa. Abans que un espermatozou pugui arribar fins a l'òvul, ha de travessar les nombroses capes de cèl·lules de la granulosa situades a



la seva superfície (corona radiada) i, a més, ha d'adherir-s'hi i travessar la zona pel·lúcida que l'envolta [3]. L'espermatozou s'uneix a un receptor espermàtic i a continuació es produeix la reacció acrosòmica (figura 1), que és la separació de l'acrosoma (organel·la situada al cap

de l'espermatozou). S'alliberen diferents enzims, entre els quals destaca l'acrosina, que tot i no ser imprescindible, facilita la penetració de l'espermatozou a través de la zona pel·lúcida [4].

La fusió de l'espermatozou amb l'òvul està controlada per la fertilina, una proteïna de la superfície del cap espermàtic [4]. Quan es produeix la unió, l'òvul es divideix per tal de formar l'òvul madur i expulsar el segon corpuscle polar (el primer ja s'ha expulsat quan l'ovòcit primari es converteix en secundari i cada parell de cromosomes perd una còpia, el conjunt de les quals constitueix el primer corpuscle polar). Aquest òvul madur presenta encara 23 cromosomes en el seu nucli i es coneix com a pronúcli femení. Un d'aquests cromosomes és el femení (cromosoma X) [3].



L'espermatozou que dona lloc a la fecundació també experimenta, simultàniament, modificacions. En introduir-se dins l'òvul, el seu cap augmenta de mida amb rapidesa fins a formar un pronúcli masculí (figura 2) [3].

La segona etapa que es dona durant la fecundació, després de la segmentació en pronúclis, és la blastulació, procés en

què la mòrula¹ es diferencia fins a formar el blastòcit, una estructura cavitària envoltada d'un estrat cel·lular [5].

Després, els 23 cromosomes sense parella d'ambdós pronúclis s'alineen per tal de tornar a formar una dotació completa de 46 cromosomes en l'òvul fecundat (figura 2) [3]. Aquesta fusió es coneix com a amfimixi i forma part de la tercera etapa de la fecundació, coneguda com a gastrulació i en la qual, a més de la unió dels pronúclis, comencen els processos per a la formació de les tres membranes embrionàries [5]: l'ectoderma, el mesoderma i l'endoderma, que s'acabaran de formar un cop s'hagi produït la implantació [6].

¹ Mòrula: denominació que rep l'embrió quan està constituït per unes 16 cèl·lules, el tercer dia després de la fecundació [6].

3.3. Implantació a l'endometri i formació de la placenta

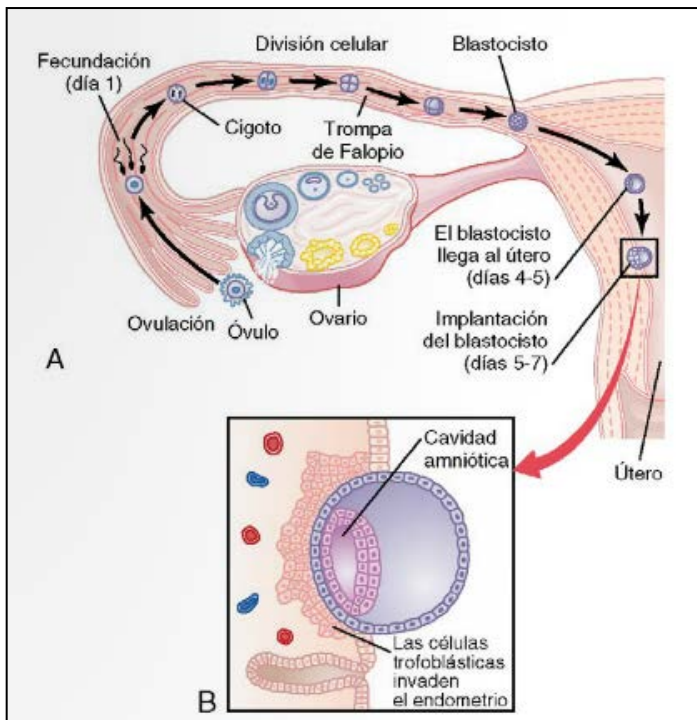


Figura 3. A. Ovulació, fecundació a la trompa de Fal·lopi i implantació a l'úter. **B.** Invasió de l'endometri per part de les cèl·lules trofoblàstiques [3].

Un cop format, el zigot pot trigar entre 3 i 5 dies a recórrer la trompa de Fal·lopi i arribar a la cavitat de l'úter. Aquest pas lent permet que es produeixin diversos cicles de divisió abans que l'òvul, ja anomenat blastòcit, arribi a l'úter (figura 3A) [3].

Un cop allà, triga entre 1 i 3 dies més a implantar-se a l'endometri (figures 3A i 3B)

[3]. La implantació és possible gràcies que l'estroma

endometrial (teixit connectiu format per cèl·lules i matriu extracel·lular) comença a patir el procés de decidualització, en què degut a l'efecte de la progesterona es produeixen canvis morfològics, bioquímics i gènics en les cèl·lules estromals [5].

Un cop produïda la implantació, les cèl·lules trofoblàstiques i altres cèl·lules adjacents (procedents del blastòcit i de l'endometri) proliferen ràpidament i envaeixen l'endometri (figura 3B) per tal de formar la placenta i les diferents membranes de la gestació [3].

La placenta és l'òrgan més especialitzat implicat a l'embaràs [5]. És un òrgan transitori imprescindible per al desenvolupament del nou ésser [7]. Presenta dos components: una part fetal que procedeix del sac coriònic i una part materna que deriva de l'endometri. La placenta i el cordó umbilical permeten el pas de nutrients i oxigen de la sang materna a la fetal travessant la placenta, mentre que els materials de rebuig i el diòxid de carboni recorren el camí contrari [8]. Els canvis estructurals que presenta la placenta suposen un elevat impacte en el desenvolupament intrauterí fetal [5]. Poc

després del part, tant la placenta com les membranes fetals són expulsades de l'úter, durant el puerperi² [8].

3.4. Complicacions de l'embaràs. Preeclàmpsia

Cada dia moren a nivell mundial prop de 800 dones per complicacions de l'embaràs i el part [9]. Els trastorns hipertensius, entre els quals s'inclouen la hipertensió crònica, la hipertensió gestacional i la preeclàmpsia, provoquen complicacions en el 5 – 10% dels embarassos [10].

L'any 2014, la primera causa de mort materna en el món va ser la preeclàmpsia [11], que és una síndrome multisistèmica de severitat variable, específica de l'embaràs, caracteritzada per hipertensió i proteïnúria [12].

Les dues alteracions fisiopatològiques més importants de la preeclàmpsia són la vascularització anòmala de la placenta i la disfunció endotelial i el desequilibri de factors proangiogènics i antiangiogènics [13].

Sense el tractament adequat, la preeclàmpsia pot evolucionar a eclàmpsia, en què a les manifestacions pròpies de la preeclàmpsia s'hi afegeixen convulsions, pèrdua de coneixement i mort.

El risc de patir preeclàmpsia és de 2 a 5 vegades major en dones embarassades que ja l'han patida, en comparació a aquelles que no han tingut mai la malaltia. També és major el risc en les dones múltiples (3 – 7% d'incidència, en funció de l'ètnia) respecte al de les dones nul·líparas (1 – 3%). S'han identificat altres factors de risc, com ara tenir hipertensió crònica, malalties renals, diabetis, obesitat o més de 35 anys. També tenen més probabilitat de desenvolupar preeclàmpsia aquelles dones embarassades en unes condicions determinades: embarassos múltiples o amb anomalia congènita del fetus [14], així com aquelles dones que viuen a elevades altituds [12].

² Puerperi: període immediatament posterior al part, en el qual tenen lloc les transformacions anatòmiques, metabòliques i hormonals que restableixen les modificacions gravídiques [29].

La hipertensió i la proteïnúria no són exclusives de la preeclàmpsia. Això porta a l'existència d'un sobrediagnòstic d'aquesta malaltia que afecta a dones amb altres alteracions com ara insuficiència renal crònica (IRC), nefritis lúpica i hipertensió crònica [15].

Durant la darrera dècada s'han determinat alguns biomarcadors que podrien tenir propietats diagnòstiques o pronòstiques a la preeclàmpsia, com ara el factor de creixement placentari (PIGF) i la tirosina cinasa 1 relacionada amb FMS soluble (sFlt-1), ambdós alliberats per la placenta i l'endoteli matern [10].

La preeclàmpsia apareix en un 3 – 8% dels embarassos als països occidentals i provoca, juntament amb l'eclàmpsia, el 10 – 15% de les morts maternes a nivell mundial [14]. És per aquest motiu, i perquè encara es desconeix la seva etiologia, que continua essent una malaltia important durant l'embaràs i que encara requereix investigació.

4. OBJECTIUS

L'objectiu global de la realització d'aquest treball és fer una recerca bibliogràfica sobre diferents aspectes de la preeclàmpsia. Els objectius més concrets es poden resumir en els següents punts:

- Descriure la fisiopatologia de la preeclàmpsia, així com les manifestacions clíniques que presenta.
- Descobrir quin paper té la placenta en el desenvolupament d'aquesta patologia.
- Buscar la relació existent entre una invasió trofoblàstica anòmala i la conseqüent aparició de la preeclàmpsia.
- Descriure els factors implicats en aquesta invasió trofoblàstica anòmala.
- Determinar el paper de diferents proteïnes proangiogèniques i antiangiogèniques en el desenvolupament de la malaltia.
- Establir un diagnòstic diferencial entre la preeclàmpsia i altres malalties amb manifestacions clíniques comunes.
- Destacar la importància de la prevenció de l'eclàmpsia, la complicació més important de la preeclàmpsia.
- Recopilar informació sobre possibles fàrmacs, actuals i potencials, per a tractar les manifestacions clíniques de la preeclàmpsia i, especialment, per a prevenir possibles complicacions.

5. MATERIAL I MÈTODES

La recerca d'informació per a la realització d'aquest treball s'ha dut a terme de manera seqüencial. En primer lloc, per conèixer els aspectes més bàsics sobre la malaltia, s'han consultat llibres de Fisiologia i Fisiopatologia disponibles a la Biblioteca de la Facultat de Farmàcia (UB) en castellà i català, per tal de fer una primera aproximació a la preeclàmpsia, així com una enciclopèdia, per tal de buscar la definició de *preeclàmpsia*.

Després s'ha procedit a fer una recerca bibliogràfica exhaustiva sobre el tema, utilitzant principalment la plataforma anomenada PubMed. És un projecte desenvolupat per la *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) a la *National Library of Medicine* (NLM) i permet l'accés a diferents bases de dades recopilades per la NLM, com ara *Medline*, que conté la subbase de dades *PubMed Central*. *Medline* és la base de dades més important de la NLM i inclou els camps de medicina, infermeria, odontologia, veterinària i salut pública. És per això que ha sigut el cercador principal utilitzat per tal d'elaborar aquest treball.

Les primeres cerques es van realitzar posant paraules clau molt generals, com ara *preeclàmpsia AND treatment*, *preeclàmpsia AND diagnosis*, *preeclàmpsia AND review* o *preeclàmpsia AND placenta*. Un cop es van saber aspectes generals sobre tots aquests punts, es va concretar la cerca amb paraules clau més específiques de la preeclàmpsia, com ara noms de proteïnes implicades.

També s'ha fet servir el metacercador *Google Scholar* (Google Acadèmic) per tal d'acabar de confeccionar la memòria del treball i s'han consultat determinades pàgines web, com ara la de la Organització Mundial de la Salut (OMS) disponible a <http://www.who.int/es/>.

La majoria de fonts bibliogràfiques triades per a l'elaboració d'aquest treball s'han publicat en els darrers cinc anys, criteri que és molt important en l'estudi d'una malaltia que està en permanent investigació perquè encara es desconeixen molts dels aspectes relacionats amb la mateixa.

6. RESULTATS I DISCUSSIÓ

6.1. Aspectes generals de la preeclàmpsia

La preeclàmpsia és la causa principal de mortalitat i morbiditat perinatals³ i maternals a nivell mundial, amb una incidència anual del 3 – 5% del total d'embarassos. L'etiologia és complexa i, a dia d'avui, encara desconeguda [16]. La major part de les dones embarassades amb preeclàmpsia donen lloc a nens sans i es recuperen completament. Malgrat això, hi ha un petit percentatge d'aquestes dones que presenten complicacions, algunes de les quals poden posar en risc la vida tant de la mare com del bebè [17].

Aquesta patologia es presenta exclusivament en embarassos humans i es diagnostica quan la mare presenta pressió arterial elevada i proteïnes en orina, habitualment després de la 20^a setmana d'embaràs. S'han determinat algunes manifestacions clíniques importants associades a aquesta malaltia, com ara cefalea, dificultat respiratòria, nàusees i vòmits, confusió mental, sensació creixent d'ansietat i canvis en la visió (sensibilitat excessiva a la llum o visió borrosa) [17].

S'han descrit dos tipus de preeclàmpsia, en funció del moment de l'embaràs en què es diagnostica. La primera, la preeclàmpsia d'inici precoç, és aquella diagnosticada abans de les 34 setmanes de gestació, mentre que es considera d'inici tardà si es diagnostica a partir de la setmana 34 [10].

També es pot diferenciar la preeclàmpsia lleu de la greu. La primera està definida per uns nivells de pressió arterial sistòlica superiors a 140 mmHg o de diastòlica superiors a 90 mmHg, acompanyada d'un mínim de 300 mg de proteïnúria en orina de 24 hores. La greu es diagnostica si els nivells de pressió arterial estan molt elevats o si es presenta disfunció d'algun òrgan diana [18]. Concretament, els criteris per al diagnòstic de la preeclàmpsia greu els va establir el *American Congress of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) i són els següents [18]:

³ Perinatal: relatiu o pertanyent al curt període de temps immediatament abans i després del naixement [30].

- Pressió arterial sistòlica superior a 160 mmHg o diastòlica superior a 110 mmHg (cal confirmar els nivells de pressió arterial fent dues mesures separades per un interval de 6 hores).
- Proteïnúria de 5 g o més en orina de 24 hores, o de 3 g o més en dues mostres puntuals recollides amb un interval de 4 hores (indicador d'alteracions a nivell renal).
- Oligúria inferior a 500 mL en 24h (indicador d'alteracions a nivell renal).
- Alteracions visuals o cerebrals (indicador d'alteracions al sistema nerviós central).
- Edema pulmonar o cianosi.
- Dolor epigàstric.
- Insuficiència hepàtica, definida per nivells de AST o ALT dues vegades superiors als límits habituals (ALT 3-32 UI/L; AST 2-33 UI/L).
- Trombocitopènia (nivell de plaquetes circulants inferior a 100.000/ μ L de sang).
- Restricció del creixement fetal.

Una de les formes més severes de la preeclàmpsia és la síndrome *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Lowered Platelets* (síndrome HELLP), que es presenta en un 5 – 12% de les dones afectades de preeclàmpsia [17]. Acostuma a presentar-se amb dolor a l'epigastri i malestar general, la qual cosa porta, en ocasions, a retardar el diagnòstic i parlar, erròniament, d'hepatitis, virasi o gastroenteritis [19]. Els límits diagnòstics d'aquesta malaltia estan establerts en uns nivells de plaquetes inferiors a 100.000/ μ L sang, de transaminasa glutàmica oxalacètica (GOT) superiors a 70 UI/L, de lactat deshidrogenasa (LDH) superiors a 600 UI/L i de bilirubina superiors a 1,2 mg/dL o presència d'esquistòcits en el frotis sanguini. El tractament definitiu és, com a tota preeclàmpsia, acabar la gestació. Cal establir la mare abans d'induir el part administrant-li hipotensors per via intravenosa (i.v.), tractament anticonvulsivant per prevenir complicacions neurològiques i corticoides a dosis elevades [19].

Les complicacions més importants que pot donar la preeclàmpsia en el fetus són les següents: prematuritat, restricció del creixement fetal intrauterí, displàsia broncopulmonar i un elevat risc de mort perinatal [12].

6.2. El paper de la placenta a la preeclàmpsia

Sembla clar que la placenta juga un paper central a la patogènia de la preeclàmpsia perquè els símptomes desapareixen després de la seva eliminació [13]. La placentació anòmala és el motor primari de la preeclàmpsia [14] i l'existència d'una reducció en la perfusió placentària porta a la disfunció generalitzada de l'endoteli vascular matern. Aquesta disfunció sembla ser provocada per la hipòxia placentària, que comporta un augment en la formació d'endotelina i radical superòxid, un augment de la sensibilitat vascular a l'angiotensina II i una disminució en la formació de substàncies vasodilatadores, com ara l'òxid nítric. Totes aquestes alteracions de l'endoteli es tradueixen en una vasoconstricció generalitzada que afecta, entre d'altres, als ronyons, que tenen un paper crític en la regulació de la pressió arterial [20].

6.3. Formació de la placenta en un embaràs normal

Durant la implantació del blastòcit a la mucosa uterina, les cèl·lules trofoblàstiques, que es formen al voltant de la superfície del blastòcit, juguen un paper molt important secretant enzims proteolítics que digereixen les cèl·lules endometrials adjacents [3]. El trofoblast és el primer teixit que es diferencia durant el desenvolupament embrionari i és l'encarregat de la connexió entre l'embrió i els teixits materns, a més de ser el responsable de la formació de la placenta [21].

Quan la implantació s'ha produït, aquestes cèl·lules trofoblàstiques es diferencien en una capa externa de sincitiotrofoblast, que correspon a un conglomerat multinuclear sense límits cel·lulars evidents i una capa interna de citotrofoblast formada per cèl·lules individuals [4]. L'etapa posterior a la implantació és la penetració de l'epiteli uterí [6]. Les petites prolongacions de sincitiotrofoblast s'introdueixen entre les cèl·lules de l'úter matern i formen el que s'anomena la placa trofoblàstica. El sincitiotrofoblast inicial és un teixit molt invasiu que erosiona l'estroma endometrial. Malgrat saber del cert que aquesta erosió té una base bioquímica, els enzims implicats en humans encara es desconeixen i constitueixen per tant una perspectiva futura de

recerca. Passats uns 10 – 12 dies després de la fecundació, l'embrió està totalment implantat dins l'endometri matern [6].

A mida que el procés avança, el sincitiotrofoblast va cobrint vasos sanguinis presents a l'endometri matern i erosiona les parets vasculars. D'aquesta manera permet que la sang materna ompli les llacunes aïllades que s'han anat formant en el trofoblast. Un cop això ha tingut lloc, el trofoblast perd part de la seva capacitat invasiva [6].

Després, les cèl·lules deciduals⁴ s'adhereixen i formen una gran massa cel·lular que ocupa tot l'endometri (reacció decidual). Al mateix temps, els leucòcits infiltrats a l'estroma de l'endometri secreten interleucina-2, la funció de la qual és evitar el reconeixement del fetus per part de la mare com a un cos estrany [6].

Durant les primeres fases de la implantació, els teixits trofoblàstics no presenten una morfologia constant i per això s'anomena embrió prevellositari. Després de la segona setmana ja es parla de vellositats primàries, perquè les projeccions trofoblàstiques estan ben definides. Poc temps més tard, a l'interior de cada vellositat apareix una zona mesenquimal i llavors reben el nom de vellositats secundàries. I per últim, quan els vasos sanguinis travessen aquesta zona central i es ramifiquen, es parla de vellositats terciàries (tercera setmana de gestació). La porció terminal d'aquestes vellositats segueix sent de cèl·lules trofoblàstiques i s'anomena columna cel·lular citotrofoblàstica. Aquest extrem travessa la capa sincitiotrofoblàstica i comprimeix les artèries deciduals maternes. Les vellositats que donen lloc a les extensions citotrofoblàstiques s'anomenen d'anclatge, perquè són la connexió entre l'embrió i els teixits materns (figura 4) [6].

⁴ Cèl·lula decidual: cadascuna de les cèl·lules de la placenta materna, que posseeixen un, dos o molts nuclis (cèl·lules gegants multinucleades) i representen la transformació de les cèl·lules connectives de la làmina pròpia de l'endometri durant l'embaràs [30].

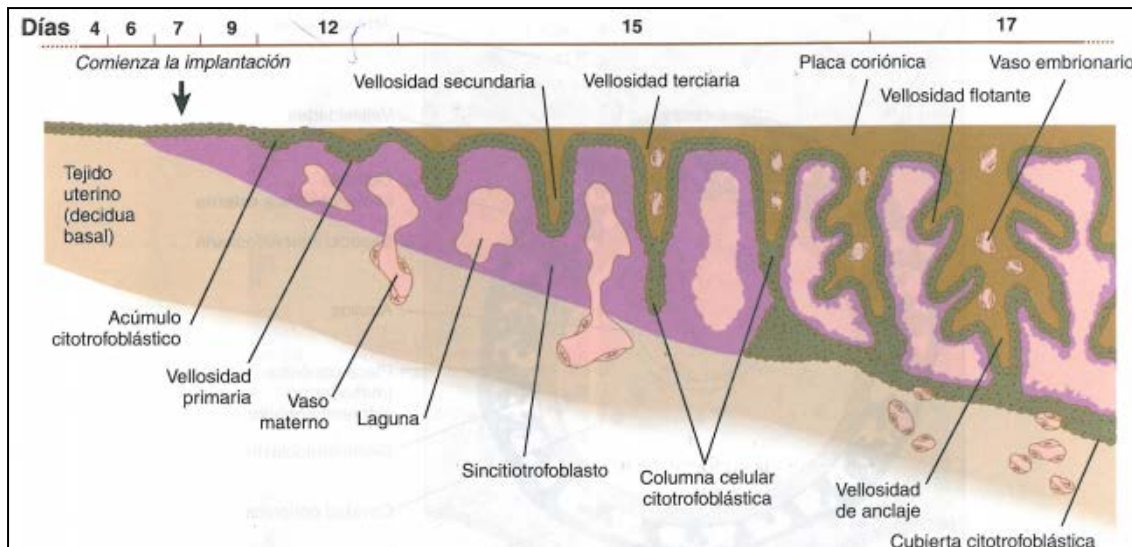


Figura 4. Fases en la formació d'una vellositat coriònica [6].

Aquesta invasió de les cèl·lules citotrofoblàstiques a la paret uterina materna indueix la remodelació de les artèries espirals de la mare [12], que deixen de ser vasos d'alta resistència i petit diàmetre per passar a tenir alta compliança i baixa resistència, modificacions que ajuden que la sang materna arribi de manera adequada a la unitat uteroplacentària en desenvolupament [20]. D'aquesta manera, es permet l'accés als nutrients i l'oxigen materns necessaris per a la placenta i per al desenvolupament del fetus [12] i la circulació de la sang presenta una pressió arterial menor que la normal [5].

El primer líquid que envolta el trofoblast embrionari no conté gaires cèl·lules i la seva pressió d'oxigen és baixa. La hipòxia estimula l'aparició de mitosi en les cèl·lules del citotrofoblast, la qual cosa facilita el seu ràpid creixement durant el període embrionari inicial. Després de 12 setmanes, quan la sang materna de l'espai placentari conté molts hematies i una pressió d'oxigen superior al líquid inicial, els glòbuls vermells fetals comencen a produir hemoglobina fetal (que requereix aquest augment de pressió per tal de poder fixar l'oxigen) [6].

Per tant, la sang materna arriba a l'espai intervallositari amb una pressió reduïda però suficient per tal que la sang arterial materna oxigenada vagi cap a la base de les vellositats de la placa coriònica. Un flux adequat de sang materna a la placenta és vital per al creixement i desenvolupament del fetus [6].

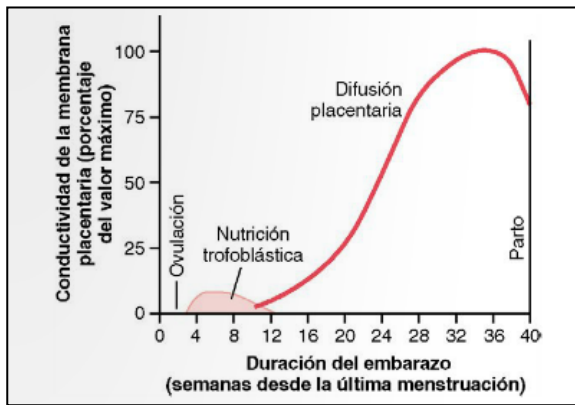


Figura 5. Nutrició del nou ésser durant l'embaràs [3].

A mida que les cèl·lules trofoblàstiques envaeixen la decidua, la digereixen i la reabsorbeixen, l'embrió utilitza els nutrients emmagatzemats en ella per tal de créixer i desenvolupar-se. Durant la primera setmana següent a la implantació, aquest és l'únic mitjà pel qual l'embrió es pot nodrir i el segueix

fent servir durant 8 setmanes (tot i que la placenta comenci també a mantenir la nutrició de l'embrió des de 16 dies després de la fecundació) (figura 5) [3].

6.4. Formació de la placenta en un embaràs amb preeclàmpsia

En la preeclàmpsia, el procés d'invasió de les artèries espirals per part del trofoblast és incomplet, i les cèl·lules citotrofoblàstiques es troben exclusivament a les capes més superficials de la decidua⁵. Aquesta invasió únicament superficial sembla estar relacionada amb una impossibilitat del citotrofoblast d'adoptar un fenotip d'invasió endotelial [12].

Sembla ser que sota condicions d'hipòxia el desenvolupament de la placenta també es veu afectat, ja que cultivades en aquestes condicions, les cèl·lules del citotrofoblast són incapaces de fer una invasió completa. Això explica que el risc de patir preeclàmpsia sigui major per a dones que viuen a elevades altituds [12].

Com a conseqüència, la capa muscular de les artèries espirals uterines no se substitueix per cèl·lules trofoblàstiques, que són les que produeixen la vasodilatació que permet augmentar el cabal de sang i assegurar, així, una correcta aportació sanguínia a la unitat fetoplacentària [19]. Així doncs, les artèries espirals no es remodelen i romanen com a vasos d'alta resistència [12], donant lloc a la hipòxia placentària (figura 6) [20].

⁵ Decidua: Nom que rep l'endometri a partir de la implantació de l'ou en la mucosa uterina [29].

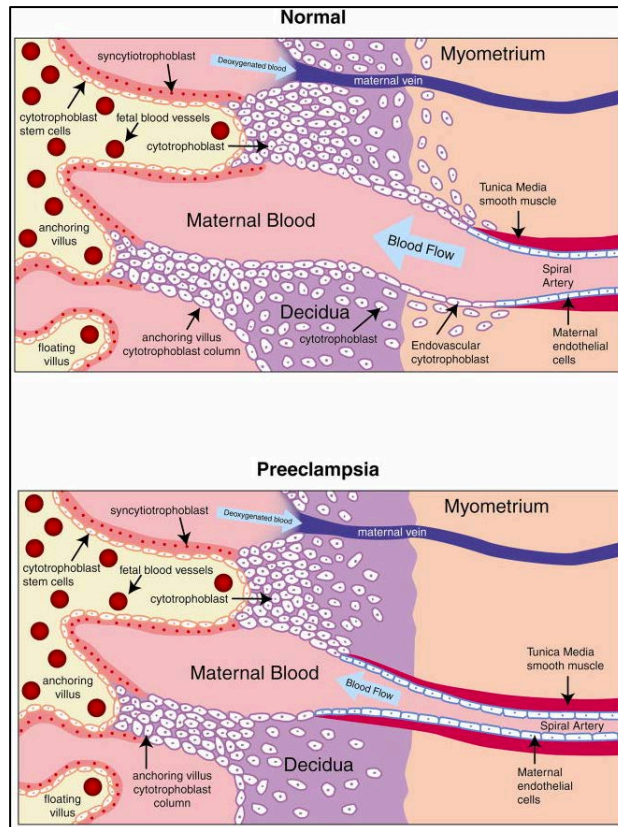
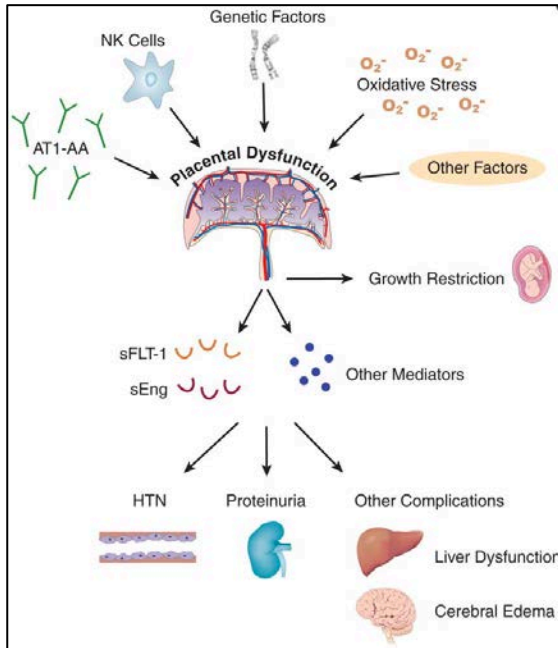


Figura 6. Invasió trofoblàstica en un embaràs normal (part superior) i en un embaràs amb preeclàmpsia (part inferior) [12].

Existeix la hipòtesi que, sense la remodelació adequada de les artèries espirals, la placenta no rep l'oxigen necessari i la hipòxia resultant porta a la simptomatologia de la preeclàmpsia. Tot i així, degut que també s'han observat casos en què la invasió trofoblàstica és incompleta però no apareix hipertensió, se sospita que això no és suficient per a causar preeclàmpsia, però encara no s'han determinat altres motius [18].

Per tant, tot i que les manifestacions clíniques habituals de la malaltia (hipertensió i proteïnúria) es manifestin més endavant, la preeclàmpsia és una malaltia que es desenvolupa durant les primeres etapes de l'embaràs [18].

6.4.1. Factors implicats en la invasió trofoblàstica anòmala



Tot i que el mecanisme exacte que porta a una invasió trofoblàstica anòmala no està ben definit, existeixen tota una sèrie de factors implicats en la placentació que podrien ser-ne responsables (figura 7) [20]. Els factors més importants que s'han descrit són alteracions en la via de senyalització NOTCH, en el gen STOX1, en els sistemes immunitaris fetal i maternal, en el sistema renina – angiotensina – aldosterona i en l'endotelina, així com un increment d'estrés oxidatiu.

6.4.1.1. Via de senyalització NOTCH

En primer lloc, es parla de la via de senyalització NOTCH, que té un paper important en la vasculogènesi⁶ perquè modula la diferenciació i les funcions durant el contacte cèl·lula – cèl·lula. A més, és un component crucial per a la invasió i la remodelació dels vasos sanguinis materns per part de les cèl·lules trofoblàstiques fetals [20]. La via NOTCH inclou quatre receptors transmembrana (NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 i NOTCH4) i cinc lligands (DLL1, DLL3, DLL4, JAG1 i JAG2). La funció d'aquesta via de senyalització en la remodelació vascular es va posar de manifest en un informe en què es demostrava que l'absència de NOTCH2 en ratolins portava a una reducció en el diàmetre de les artèries espirals i en la perfusió placentària (figura 8) [20]. Així, un defecte en aquesta via de senyalització podria ser responsable del desenvolupament de la preeclàmpsia.

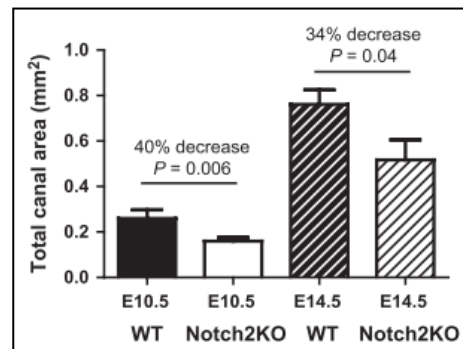


Figura 8. Diàmetre de les artèries espirals en rates amb NOTCH2 (WT) i sense NOTCH2 (Notch2KO) [20].

⁶ Vasculogènesi: procés a través del qual es formen nous vasos sanguinis [12].

6.4.1.2. Gen STOX1

Un gen que sembla estar implicat en el desenvolupament dels vasos placentaris és el STOX1. Diferents línies experimentals *in vivo* i *ex vivo* indiquen que l'expressió aberrant de STOX1 o l'expressió de determinades mutacions en el gen poden tenir efectes directes en la preeclàmpsia. Un dels estudis portats a terme va mostrar que l'increment de l'expressió de STOX1 en cèl·lules de coriocarcinoma provocava un canvi en la transcripció d'aquestes cèl·lules molt similar al perfil transcripcional observat a la placenta de les dones amb preeclàmpsia [20]. A més, una mutació del gen (Y153H) identificada en un estudi epidemiològic va induir la producció de α -T-catenina, una molècula d'adhesió cèl·lula – cèl·lula que presenta un increment de la seva expressió en la placenta preeclàmptica. La

proteïna resultant del gen mutat inhibeix la invasió trofoblàstica *in vitro*, la qual cosa suggereix el paper d'aquesta mutació en el desenvolupament de la malaltia. Finalment, un informe recent demostra que la sobreexpressió transgènica de STOX1 en ratolins porta a un fenotip que imita la preeclàmpsia en diversos aspectes, com ara un augment

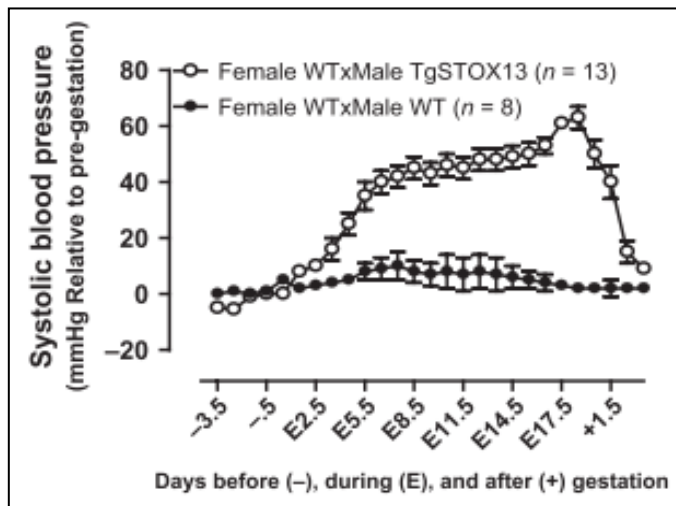


Figura 9. Pressió arterial sistòlica en rates femelles salvatges aparellades amb ratolins mascles transgènics que sobreexpressaven STOX13, una línia transgènica generada per sobreexpressar STOX, i en rates femelles aparellades amb ratolins mascles salvatges [20].

dràstic de la pressió sistòlica durant l'embaràs i nivells elevats de sFlt-1 i endoglina soluble (sEng) en la circulació materna (figura 9) [20].

6.4.1.3. Sistema immunitari fetal i maternal

Diferents estudis suggereixen que la variabilitat dels gens del sistema immunitari que codifiquen pel complex major d'histocompatibilitat i pels receptors de les cèl·lules assassines naturals o *natural killer* també pot tenir un paper important en la formació de la placenta humana. Aquests estudis indiquen que determinades combinacions de

gens que codifiquen per a molècules del complex major d'histocompatibilitat fetal i per a receptors *natural killer* materns es relacionen amb risc de patir preeclàmpsia [20].

La placentació normal requereix tolerància immunològica a l'antigen fetal, la qual sembla estar alterada quan es presenta preeclàmpsia. A la placenta de les dones amb aquesta malaltia s'han trobat nivells elevats de macròfags i cèl·lules dendrítiques, així com signes d'inflamació, la qual cosa demostraria una manca de tolerància [12].

6.4.1.4. Sistema renina – angiotensina – aldosterona

Durant un embaràs normal, hi ha resistència als efectes vasoconstrictors de l'angiotensina II. Quan hi ha hipertensió induïda per l'embaràs (ja sigui preeclàmpsia o hipertensió gestacional) es presenta un augment de la sensibilitat a l'angiotensina II, en comparació amb les dones gestants sense hipertensió induïda. En la preeclàmpsia, aquest augment es pot explicar perquè els nivells d'autoanticossos agonistes per al receptor tipus 1 d'angiotensina II (AT1 – AA) estan elevats. De fet, quan s'injecten aquests autoanticossos a rates embarassades, aquestes presenten hipertensió, proteïnúria, afectació a l'endoteli glomerular i nivells elevats de sEng i sFlt-1, la qual cosa porta a pensar en la seva contribució en la patogènesi de la preeclàmpsia [12].

6.4.1.5. Endotelina

L'endotelina (ET-1) és un potent vasoconstrictor derivat de l'endoteli. Diversos estudis posen de manifest nivells circulants d'ET-1 en plasma elevats en dones amb preeclàmpsia, en comparació amb aquelles que no en presenten. A més, la hipertensió induïda en rates embarassades mitjançant administració de sFlt-1 o AT1-AA pot ser totalment atenuada mitjançant antagonistes del receptor d'endotelina (ET_A), la qual cosa suggereix un paper de la ET-1 com a via final comuna de diferents factors produïts a causa de la isquèmia placentària i que comportarien un increment de la pressió arterial [20].

Alguns estudis duts a terme en els darrers anys en models animals han correlacionat els nivells d'endotelina amb la severitat de la malaltia i permeten pensar en el sistema ET-1 com a potencial diana en el tractament de la preeclàmpsia [20].

6.4.1.6. Estrès oxidatiu

En les dones que presenten preeclàmpsia, es manifesta un augment d'estrès oxidatiu tant a la placenta com a la circulació materna. Degut a la quantitat de radical superòxid que produeixen, les placentes preeclàmptiques tenen menys capacitat antioxidant que les normals. Això es posa de manifest, per exemple, en el fet que els nivells de substàncies antioxidants estan disminuïts en el sèrum matern de les dones que pateixen la malaltia. Les anomalies placentàries i la isquèmia uteroplacentària característiques de la preeclàmpsia indueixen el desprendiment de micropartícules de la placenta cap a la circulació materna, fet que sembla suggerir un augment de l'estrès oxidatiu i la disfunció endotelial, així com inflamació i afectació vascular [12]. De fet, és la reacció inflamatòria excessiva present en la placenta de dones amb preeclàmpsia el que porta a la disfunció endotelial [22].

Així doncs, les dones que pateixen preeclàmpsia presenten restes de placenta a la circulació materna. Aquestes micropartícules estan associades a sFlt-1 i sEng i, per tant, podrien ser una font de sFlt-1 circulant a la preeclàmpsia[12].

6.5. Proteïnes implicades en la preeclàmpsia

Durant la passada dècada, es va descobrir que les proteïnes antiangiogèniques sFlt-1 i sEng es troben elevades en el sèrum de dones amb preeclàmpsia [23]. En contrast a aquestes dades, els nivells de factor de creixement endotelial vascular A (VEGF-A) i de PlGF circulants, factors proangiogènics, es troben reduïts en comparació a les gestants normotenses [15].

Tots els factors esmentats són sintetitzats per la placenta en desenvolupament, i l'equilibri entre tots ells permet un desenvolupament normal de l'òrgan. Sembla ser

que un augment de la producció de factors antiangiogènics altera aquest equilibri i porta a la disfunció endotelial sistèmica característica de la preeclàmpsia [22].

Com ja s'ha comentat, hi ha diferents factors que porten a la disfunció placentària que provoca l'alteració en la síntesi dels factors proangiogènics i antiangiogènics per part de la placenta.

6.5.1. Proteïnes proangiogèniques

Els VEGF són secretats per glicoproteïnes dimèriques implicades en la vasculogènesi i l'angiogènesi⁷. En els humans i altres mamífers, aquesta família de proteïnes inclou el VEGF-A i el PlGF, entre d'altres. El VEGF-A és un factor proangiogènic que promou la proliferació i la supervivència de les cèl·lules endotelials i indueix permeabilitat vascular [12]. És un potent agent mitogen⁸ en les cèl·lules endotelials d'artèries, venes i vasos limfàtics. Es considera específic per a les cèl·lules endotelials perquè no presenta activitat sobre altres tipus cel·lulars [23]. El PlGF és un homòleg del VEGF-A que també té activitat proangiogènica i és alliberat per la placenta [12]. S'expressa només en el trofoblast i a la túnica mitjana⁹ d'alguns vasos de calibre mitjà [23].

Entre els receptors tirosina cinasa d'alta afinitat a què s'uneix aquesta família de factors de creixement presents a les cèl·lules endotelials vasculars, cal destacar-ne dos: el Flt-1 (VEGFR-1) i el KDR (VEGFR-2). Mentre que el VEGF-A s'uneix tant a un com a l'altre (tot i tenir més afinitat pel KDR [24]), el PlGF s'uneix només al Flt-1 [12].

6.5.2. Proteïnes antiangiogèniques

El paper dels factors antiangiogènics en la producció de fenotips de preeclàmpsia sembla clar. Com ja s'ha indicat, la sFlt-1 és un d'aquests factors, que es troba elevat

⁷ Angiogènesi: procés a través del qual els vasos sanguinis existents es ramifiquen per tal de formar-ne de nous [12].

⁸ Mitogen: que indueix o estimula la mitosi i la transformació cel·lular [30].

⁹ Túnica mitjana: capa intermèdia dels vasos sanguinis de tots els calibres, constituïda per teixit muscular llis i teixit elàstic [30].

en gestants que pateixen preeclàmpsia comparat amb aquelles que no la pateixen [15].

La sFlt-1 té un paper molt important en la inducció de la preeclàmpsia. És un receptor *scavenger* que s'uneix a VEGF-A i PlGF [15] i antagonitza l'activitat biològica proangiogènica d'aquests dos factors implicant la interacció d'aquestes molècules amb el seu receptor endogen Flt-1 (figura 10) [22]. Al ronyó, aquesta reducció de VEGF-A i PlGF lliures s'associa a endoteliosi i proteïnúria [20].

La inhibició de l'activitat proangiogènica provocada per la sFlt-1 explica l'aparició d'hipertensió i proteïnúria en dones amb nivells elevats d'aquesta tirosina cinasa i li dona un paper molt important en la inducció de la preeclàmpsia [15], ja que l'augment de la seva secreció juga un paper central en la patogènesi de la malaltia [22].

La implicació de la reducció d'aquests VEGF en la simptomatologia de la preeclàmpsia es veu reforçada pel fet que els malalts de càncer tractats amb anticossos monoclonals anti-VEGF presenten com a efectes adversos proteïnúria i hipertensió arterial [20].

Diferents estudis de la regulació de sFlt-1 en teixit placentari *in vitro* han demostrat que aquest receptor és alliberat per la placenta i les cèl·lules trofoblàstiques en resposta a pressions baixes d'oxigen. La implicació de la sFlt-1 a la preeclàmpsia es manifesta clarament quan es comprova la relació entre els nivells d'aquest receptor i la severitat de la malaltia. A més, l'administració crònica de sFlt-1 a rates embarassades (per tal de mimetitzar les concentracions plasmàtiques observades en dones preeclàmptiques) provoca una disminució dels nivells de VEGF-A i PlGF lliures i produeix hipertensió i proteïnúria. I com a última evidència, un estudi demostra que es pot extreure sense perill la sFlt-1 de la circulació materna de dones amb preeclàmpsia mitjançant afèresi, i aquesta teràpia redueix tant la hipertensió com la proteïnúria característiques de la malaltia [20].

L'altre factor antiangiogènica important implicat en la preeclàmpsia és la sEng. L'endoglina és un co-receptor per al factor de creixement transformant beta (TGF- β) [22] expressat a les cèl·lules endotelials i als sincitiotrofoblasts de la placenta [12]. El TGF- β està implicat en l'angiogènesi durant la fase embrionària, així com en el

manteniment de l'homeòstasi vascular en els vasos sanguinis de l'adult. Els seus mecanismes d'acció no estan tan ben establerts com els dels VEGF, però està descrit que el primer pas per iniciar la senyalització intracel·lular és la unió al receptor II (TGF- β II), que activa el receptor I (TGF- β I) i també s'hi uneix [12].

Diferents estudis *in vitro* realitzats en rates han demostrat que la sEng s'uneix al TGF- β i impedeix la seva unió al seu receptor endogen (figura 10) i, per tant, bloqueja la vasodilatació, aparentment a causa d'una regulació a la baixa o *downregulation* de la òxid nítric sintasa. Aquest procés comporta una reducció en la producció d'òxid nítric, que és un vasodilatador sintetitzat, entre d'altres, per l'endoteli. També hi ha estudis realitzats en humans que confirmen que el fet que la concentració de sEng en sang estigui elevada té un paper en la patogènesi de la preeclàmpsia [12].

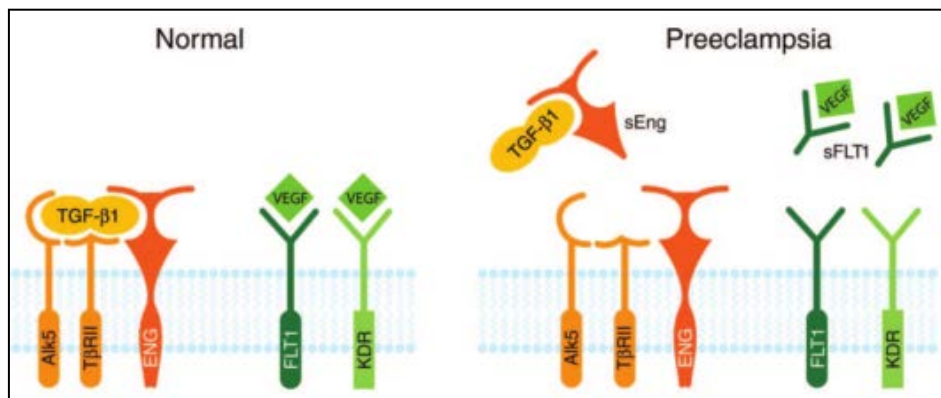
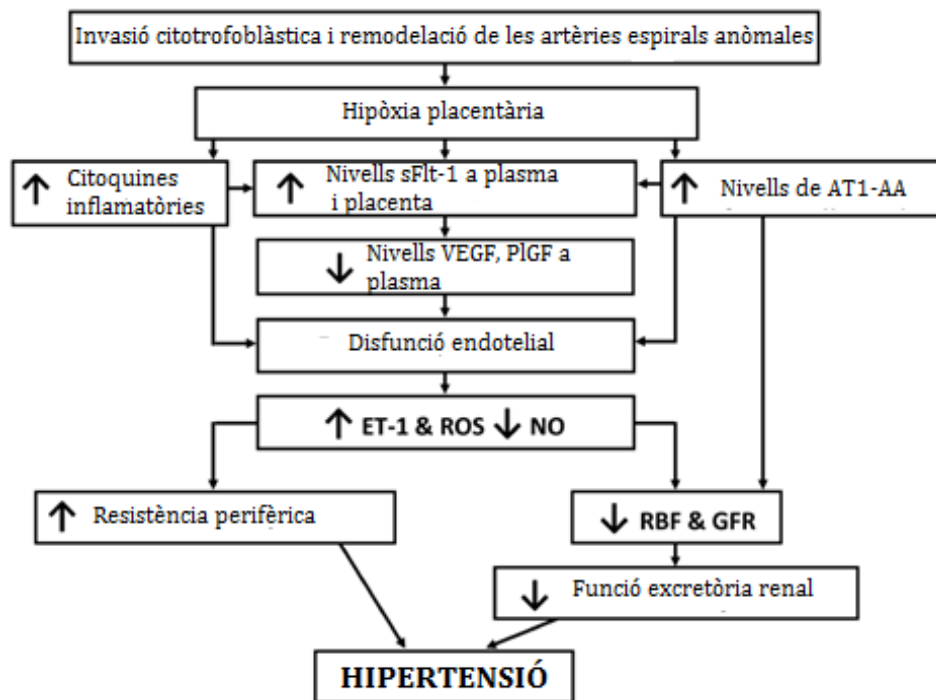


Figura 10. La sFlt-1 i la sEng provoquen disfunció endotelial degut que antagonitzen els VEGF i el TGF- β [12].

La figura 11 recull un esquema hipotètic de com la invasió anòmala del trofoblast i les subseqüents anomalies en la remodelació de les artèries espirals provoquen disfunció endotelial i hipertensió a la preeclàmpsia:



6.5.3. Variació dels nivells de proteïnes proangiogèniques i antiangiogèniques

S'han dut a terme diferents estudis epidemiològics que revelen que els nivells en sang de sFlt-1 i PlGF estan alterats en les dones amb preeclàmpsia, tant durant les manifestacions clíniques de la malaltia com abans que aquestes apareguin. Es dedueix, així, el paper patològic d'aquests factors en la malaltia [12].

Durant un embaràs normal, el factor proangiogènic PlGF augmenta durant els dos primers trimestres i posteriorment decreix fins al moment del part. El factor antiangiogènic sFlt-1, d'altra banda, es manté constant durant els primers sis mesos d'embaràs i incrementa progressivament fins al part [25], moment en què està present en el sèrum de la dona embarassada en una concentració relativament alta. Aquest factor assoleix els nivells habituals d'una dona no gestant passades unes 48h després del part [12].

En la preeclàmpsia, els nivells de sFlt-1 comencen a incrementar almenys 5 setmanes abans que es manifesti la malaltia i es mantenen elevats, en comparació amb les dones sense preeclàmpsia. De fet, els nivells d'aquest factor es correlacionen directament amb la severitat de la malaltia[12].

Així doncs, en les dones que desenvolupen preeclàmpsia s'han trobat nivells de sFlt-1 superiors i nivells de PlGF inferiors als dels embarassos normals [25]. Segons diferents estudis realitzats a partir de models animals, nivells baixos de PlGF durant el primer trimestre d'embaràs són un factor de risc per desenvolupar preeclàmpsia [12].

La mesura de la relació sFlt-1/PlGF és millor indicador de preeclàmpsia que la mesura de qualsevol de les dues proteïnes per separat. Això confirma que és un desequilibri el que provoca la preeclàmpsia, i no l'alteració dels factors proangiogènics o els antiangiogènics exclusivament [12]. També és una eina diagnòstica millor que la determinació d'hipertensió o de proteïnúria, perquè, tot i que en un percentatge molt petit, hi ha dones que pateixen preeclàmpsia atípica, en què no es presenten les dues manifestacions típiques de la malaltia [20].

Pel que fa als nivells de sEng, les dones amb embarassos normals presenten nivells estables fins, aproximadament, la setmana 33 de l'embaràs, moment a partir del qual augmenten, assolint els nivells màxims en el moment del part. Quan hi ha preeclàmpsia, en canvi, també tenen nivells elevats de sEng durant el tercer trimestre però l'augment és menor i comença abans, aproximadament a la setmana 25 d'embaràs [12].

6.6. Diagnòstic diferencial de la preeclàmpsia

La proteïnúria i la hipertensió arterial, principals manifestacions clíniques de la preeclàmpsia i, per tant, eines importants per al seu diagnòstic, són dues manifestacions presents també a altres patologies. És per aquest motiu que, gràcies a la recerca feta en aquest camp, s'han determinat una sèrie de variables que permeten fer un diagnòstic diferencial [15].

6.6.1. Insuficiència renal crònica

Tant les dones que pateixen preeclàmpsia com les que pateixen insuficiència renal crònica presenten proteïnúria i hipertensió arterial. Per tal de diferenciar el diagnòstic

d'ambdues patologies es fa servir la relació sFlt1/PIGF, que està incrementada de manera significativa en el grup de dones amb preeclàmpsia en comparació amb les dones del grup control. El valor d'aquesta relació no presenta diferències significatives entre les dones amb insuficiència renal crònica i les del grup control corresponent [15].

6.6.2. Nefritis lúpica

La hipertensió, la proteïnúria i uns nivells elevats de creatinina apareixen tant en dones amb preeclàmpsia com en aquelles que pateixen nefritis lúpica [15], que és una complicació que es pot donar en persones que pateixen lupus eritematós [26]. A més, la nefritis lúpica és un factor de risc per a l'aparició de preeclàmpsia. És important diferenciar el diagnòstic adequadament perquè el tractament és molt diferent. En un cas l'única solució és provocar el part, mentre que la nefritis lúpica es tracta amb immunosupressors [15].

Es va dur a terme un estudi retrospectiu de casos i controls en què es va obtenir com a resultat que en aquelles dones amb lupus eritematós i preeclàmpsia, les concentracions en sèrum de sFlt-1 eren significativament superiors que en les dones que patien només lupus. Es va establir que s'agafaria un valor de la relació sFlt-1/PIGF de 85 com a punt de tall per diferenciar entre dones amb preeclàmpsia i dones amb coexistència de les dues patologies (preeclàmpsia i lupus) [15].

6.6.3. Hipertensió crònica

La hipertensió crònica és un factor de risc per al posterior desenvolupament de preeclàmpsia, i és important diferenciar el diagnòstic de les dues patologies perquè el tractament difereix considerablement.

En un estudi de cohorts es va fer el seguiment de 109 dones embarassades amb hipertensió crònica i es van mesurar els nivells de sFlt1, sEng i PIGF a les setmanes 12, 20, 28 i 36 d'embaràs, així com en el post-part. Els nivells de sFlt1 i de la relació sFlt-1/PIGF van resultar ser elevats a les setmanes 20 i 28 d'embaràs en les dones que van

desenvolupar preeclàmpsia d'inici precoç, en comparació amb els controls i amb les dones que van desenvolupar preeclàmpsia d'inici tardà. Aquestes darreres pacients van presentar nivells de sFlt-1 i de la relació sFlt-1/PIGF superiors als controls a les 36 setmanes d'embaràs, però no a les 20 o a les 28 setmanes [15].

6.7. Complicació més important de la preeclàmpsia: l'eclàmpsia

Actualment la complicació més important de la preeclàmpsia és l'eclàmpsia, que es defineix per la presència de convulsions abans, durant o després del part, a més de l'agreujament de les manifestacions típiques de la preeclàmpsia [12,19]. Aquestes convulsions poden evolucionar a un estat comatós i representen un risc vital, tant per a la dona embarassada com per al fetus [19].

6.8. Tractament de la preeclàmpsia

6.8.1. Finalització de l'embaràs

Avui dia, l'únic tractament eficaç per al tractament de la preeclàmpsia és la inducció del part [27], que es recomana a totes les dones que pateixen preeclàmpsia i són diagnosticades després de la setmana 37 d'embaràs. Per a aquelles dones amb 34 – 36 setmanes d'embaràs i amb preeclàmpsia greu també es recomana induir el part tan aviat com sigui possible. D'altra banda, es recomana fer un seguiment exhaustiu de diferents aspectes a les dones amb preeclàmpsia lleu com ara els símptomes de la malaltia, a diari; la pressió arterial i els nivells de plaquetes, els nivells d'alanina transaminasa -ALT-, i d'aspartat aminotransferasa -AST-, i la mesura del volum de líquid amniòtic, un cop per setmana; i un examen mitjançant ultrasons per controlar la mida del fetus, tres cops per setmana; abans de procedir al part induït. Per últim, per a les dones diagnosticades de preeclàmpsia abans de les 33 setmanes de gestació, es recomana, en primer lloc, l'hospitalització, així com administrar corticosteroides per a la maduració dels pulmons fetals i retardar la inducció del part un màxim de 48h si les condicions maternals i fetals es mantenen estables [27].

Hi ha diferents propostes de tractament que serveixen per reduir el risc de patir complicacions, però l'activació endotelial i la inflamació segueixen el seu curs, malgrat administrar els fàrmacs proposats [27].

6.8.2. Sulfat de magnesi

El sulfat de magnesi s'utilitza per prevenir i tractar les convulsions que es poden produir quan es pateix preeclàmpsia. Està recomanat exclusivament per a aquelles dones amb preeclàmpsia greu. Malgrat provocar una vasodilatació arterial i, conseqüentment, reduir la pressió arterial, el sulfat de magnesi no està considerat un tractament antihipertensiu [27]. D'altra banda, tot i existir dades recents que suggereixen que aquesta sal té efectes neuroprotectors sobre el fetus, no es fa servir amb aquesta finalitat [18]. L'eficàcia del sulfat de magnesi en la reducció de complicacions de la preeclàmpsia sobre la mare i el fetus està ben establerta. Quan s'utilitza com a tractament de les convulsions, s'administra per via intravenosa, primer en una dosi de 4 g durant 15-20 minuts i, si les convulsions persisteixen, es pot administrar una altra dosi de 2 g. Després, s'administra una dosi d'1 g/h durant 24h [14].

6.8.3. Tractament antihipertensiu

Els fàrmacs recomanats en primera línia amb aquesta finalitat són el Labetalol i la Hidralazina. Cal tenir present que el Labetalol està contraindicat en cas que la dona embarassada pateixi asma o insuficiència cardíaca. És molt important mantenir uns nivells de pressió arterial adequats perquè una reducció massa important dels mateixos podrien portar a efectes secundaris en el fetus [27].

6.8.4. Àcid acetil salicílic

Donat que la preeclàmpsia s'associa a una major taxa de renovació de plaquetes i a un augment en els nivells de tromboxà [22], es recomana l'administració d'àcid acetil

salicílic a dosis baixes (aspirina, 75 mg) a aquelles dones amb alt risc de desenvolupar preeclàmpsia, per tal de prevenir-la [28]. S'ha demostrat major benefici per a aquelles dones amb més risc de patir la malaltia [22].

6.8.5. Tractaments potencials i perspectives futures de recerca

Tot i que encara no s'han tret al mercat, hi ha indicis que els agents amb capacitat de disminuir els nivells de sFlt-1 o d'incrementar els VEGF poden ser potencials eines terapèutiques per fer front a la preeclàmpsia [15]. Hi ha diferents estudis fets en animals que mostren que la injecció de VEGF o de compostos que mimetitzen la seva acció, com ara el PlGF, pot ajudar a millorar les afectacions vasculars induïdes per sFlt-1 [12]. Malgrat això, la tolerància de les dones envers aquestes proteïnes recombinants encara no s'ha estudiat adequadament [15].

A més, hi ha una sèrie d'estudis que suggereixen que el tractament amb estatines o amb relaxina pot ajudar a regular a l'alça els factors proangiogènics. De nou, però, són estudis fets en ratolins i encara està per veure l'efecte d'aquestes opcions terapèutiques en humans [15].

7. CONCLUSIONS

La realització d'aquest treball ha permès assolir tots els objectius proposats a l'inici.

- La preeclàmpsia és una malaltia greu associada a l'embaràs i que es caracteritza per presentar hipertensió arterial i proteïnúria. Actualment representa la primera causa de mort maternal a nivell mundial.
- La fisiopatologia de la malaltia inclou una formació anòmala de la placenta, amb una remodelació incompleta de les artèries espirals de l'úter per part de les cèl·lules trofoblàstiques fetals i una isquèmia placentària que posa en perill la supervivència del fetus en desenvolupament.
- Existeixen diferents factors que provoquen aquesta invasió incompleta, com ara alteracions en la via de senyalització NOTCH, en el gen STOX1, en el sistema renina – angiotensina – aldosterona o en l'endotelina, les possibles incompatibilitats entre els sistemes immunitaris fetal i maternal o un augment de l'estrès oxidatiu.
- Un desequilibri entre determinades proteïnes proangiogèniques (VEGF-A i PlGF) i d'altres antiangiogèniques (sFlt-1 i sEng) porta a l'aparició de la preeclàmpsia.
- La relació sFlt-1/PlGF presenta un important valor diagnòstic, tant de la pròpia malaltia com per a diferenciar-la d'altres patologies en què també apareixen hipertensió i proteïnúria, com ara la nefritis lúpica, la hipertensió crònica o la IRC.
- La complicació més important de la malaltia descrita és l'eclàmpsia, que es manifesta principalment amb convulsions associades a la hipertensió i la proteïnúria existents que poden portar a la mort maternal i fetal.
- Existeixen una sèrie de fàrmacs (sulfat de magnesi, àcid acetil salicílic o antihipertensius) destinats essencialment a prevenir l'eclàmpsia, així com diferents tractaments potencials per tractar la preeclàmpsia, com ara l'administració de factors proangiogènics, d'inhibidors de la producció de sFlt-1 o d'estimulants de la producció de VEGF-A i PlGF.

8. AGRAÏMENTS

Gràcies a la meva tutora del Treball de Fi de Grau, de l'àmbit docent de Fisiologia i Fisiopatologia, per acceptar la meva idea inicial, per ajudar-me a perfilar-la, i pel suport rebut durant l'execució del mateix, així com per la paciència i la dedicació.

Gràcies també a totes les persones que han llegit el treball un cop finalitzat i m'han ajudat a detectar petits errors i possibles millores de format i presentació de la memòria.

I per últim, gràcies a la Irina Pejó per dissenyar la figura de la portada del treball.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Organització Mundial de la Salut. Información general sobre la hipertensión en el mundo. Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. WHO/DCO/WHD/2013.2. Ginebra: WHO Document Production Services; 2013.
- [2] Gran Enciclopedia Planeta. 1a ed. Barcelona: Editorial Planeta S.A.; 2004.
- [3] Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 12a ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
- [4] Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong Fisiología Médica. 24a ed. España: McGrawHill; 2013.
- [5] Rodríguez-Cortés YM, Medieta-Zerón H. La placenta como órgano endocrino compartido y su acción en el embarazo normoevolutivo. Rev Med e Investig 2014;2:28-34.
- [6] Bruce MC. Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
- [7] Botella J, Clavero JA. La placenta. Fisiología y patología. Díaz de Santos; 1992.
- [8] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
- [9] Organització Mundial de la Salut. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014. Una mina de información sobre salud pública mundial. WHO/HIS/HSI/14.1. WHO Document Production Services; 2014.
- [10] Thombre MK, Talge NM, Holzman C. Association Between Pre-Pregnancy Depression/Anxiety Symptoms and Hypertensive Disorders of Pregnancy. J of Women's Health 2015;24:228-36.
- [11] Pacheco-Romero J, Huerta D, Acosta O, Cabrera S, Vargas M. Polimorfismo en el gen del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y su asociación con la preeclampsia. Anales de la Facultad de Medicina 2014;75:119-23.
- [12] Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. Circulation 2011;123:2856-69.

- [13] Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Patología estructural y funcional [de] Robbins y Cotran. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
- [14] Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-74.
- [15] Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:643-50.
- [16] Andersen LB, Frederiksen-Møller B, Work Havelund K, Dechend R, Jørgensen JS, Jensen BL, et al. Diagnosis of preeclampsia with soluble Fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio: an inter-assay comparison. *J Am Soc Hypertens* 2015;1-11. doi:10.1016/j.jash.2014.11.008.
- [17] Preeclampsia foundation [Internet]. Melbourne; 2015 [citad 29 maig]. Disponible a: <http://www.preeclampsia.org> s.d.
- [18] Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech* 2012;5:9-18.
- [19] Cararach V, Botet F. Preeclampsia. Eclampsia y síndrome HELLP. En: Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Neonatología, editors. *Protoc. Neonatol*. 2a ed., Madrid: AEP; 2008, p. 1-6.
- [20] Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: A lesson in integrative physiology. *Acta Physiol* 2013;208:224-33.
- [21] Valdés Valdés A, Pérez Nuñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. *Embriología humana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.
- [22] Carputo R. *Fisiopatología de la preeclampsia. ¿Es posible prevenirla?* Granada: 2013.
- [23] Briones Vega CG, Meneses Calderón J, Moreno Santillán AA, González Díaz JI, Díaz de León Ponce MA, Briones Garduño JC. Preeclampsia: Una nueva teoría para un viejo problema. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 2008;XXII:99-104.

- [24] Tjwa M, Luttun A, Autiero M, Carmeliet P. VEGF and PlGF: Two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res* 2003;314:5-14.
- [25] Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077-85.
- [26] Pinto Peñaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, Márquez Hernández JD, Velásquez Franco CJ. Factores de riesgo predictores de falla a la terapia de inducción de nefritis lúpica en una cohorte de pacientes colombianos. *Reumatol Clin* 2014;10:147-51.
- [27] Snydal S. Major Changes in Diagnosis and Management of Preeclampsia. *J Midwifery Womens Health* 2014;59:596-605.
- [28] Organització Mundial de la Salut. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. Consecuencias y medidas. WHO/RHR/14.17 2013.
- [29] TERMCAT, CENTRE DE TERMINOLOGIA. Diccionari d'infermeria [Internet]. Barcelona: TERMCAT, Centre de Terminologia, cop. 2008 (Diccionaris en Línia)[citad 3 de juny] Disponible a: http://www.termcat.cat/ca/Diccionaris_En_Linia/34/ s.d.
- [30] Diccionari mèdic [Internet]. Barcelona; 2015 [citad 29 maig]. Disponible a: <http://www.medic.cat/> s.d.