



Preeclampsia: Rol del metabolismo de la Hb y el estrés oxidativo. Rol de los exosomas

Dra. Milena Marambio Aguirre.

Dra. Susana Aguilera Peña, Sergio de
la Fuente Gallegos Dr. Juan
Rodriguez Aris.

Hoja de Ruta



1. Introducción:
 ¿Qué es la Preeclampsia?
 Criterios Diagnósticos
2. Fisiopatología
3. Homeostasis materna del hierro en la PE.
4. Rol de la Hb
5. Exosomas
6. Estrés oxidativo
7. Conclusiones.



Introducción

PREECLAMPSIA

Trastorno progresivo multisistémico que se caracteriza por el inicio de **hipertensión** Y/O proteinuria Y/O disfunción significativa del órgano terminal en la última mitad del **embarazo o posparto.**

A nivel mundial 10 al 15% de las muertes maternas directas

Introducción



© 2020 UpToDate, Inc. y / o sus filiales. Todos los derechos reservados.

Criterios para el diagnóstico de preeclampsia.

Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en al menos 2 ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa Y el nuevo inicio de 1 o más de los siguientes*:

- Proteinuria ≥ 0.3 g en una muestra de orina de 24 horas o relación proteína / creatinina ≥ 0.3 (mg / mg) (30 mg / mmol) en una muestra de orina aleatoria o tira reactiva $\geq 2+$ si no hay una medición cuantitativa disponible
- Recuento de plaquetas < 100.000 / microL
- Creatinina sérica > 1.1 mg / dL (97.2 micromol / L) o duplicar la concentración de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal
- Transaminasas hepáticas al menos el doble del límite superior de las concentraciones normales para el laboratorio local.
- Edema pulmonar
- El dolor de cabeza persistente y de inicio reciente no se explica por diagnósticos alternativos y no responde a las dosis habituales de analgésicos[¶]
- Síntomas visuales (p. Ej., Visión borrosa, luces intermitentes o chispas, escotomas)

La preeclampsia se considera superpuesta cuando ocurre en una mujer con hipertensión crónica. Se caracteriza por un empeoramiento o hipertensión resistente (especialmente aguda), el nuevo inicio de proteinuria o un aumento repentino de proteinuria, y / o una nueva disfunción significativa del órgano terminal después de 20 semanas de gestación en una mujer con hipertensión crónica.

* Si la presión arterial sistólica es ≥ 160 mmHg o la presión arterial diastólica es ≥ 110 mmHg, la confirmación en minutos es suficiente.

¶ La respuesta a la analgesia no excluye la posibilidad de preeclampsia.

Adaptado de: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No. 202: Hipertensión gestacional y preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e1-e25.

Gráfico 79977 versión 35.0

Introducción

Preeclampsia con criterios de severidad:

Hipertensión severa (PAS ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg) y/o signos o síntomas específicos de disfunción significativa del órgano terminal

Disfunción del
SNA

Insuficiencia
hepática

Trombocitopenia

Insuficiencia
Renal

Introducción

Incidencia:

4.6% de embarazos en todo el mundo se complicaron por preeclampsia

Estados Unidos es de aproximadamente 3.4%, pero 1.5 a 2 veces mayor en los primeros embarazos.

Menos común antes de las 34 semanas de gestación

Incidencia antes y después de las 34 semanas fue de 0.3 y 2.7% respectivamente.

Introducción

Complicaciones

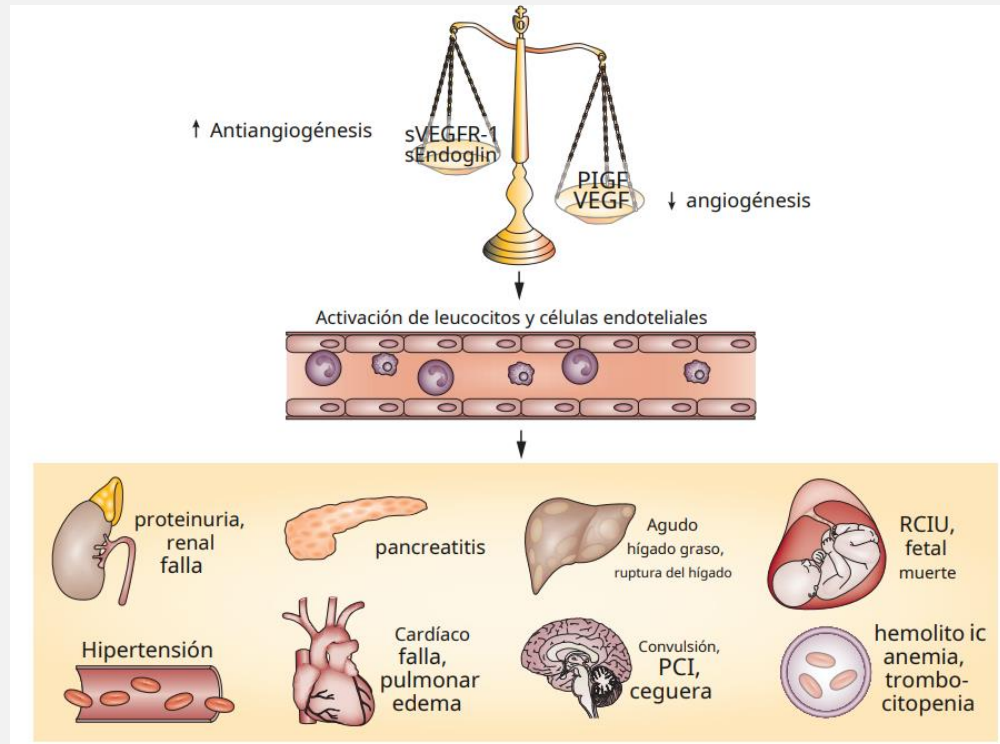
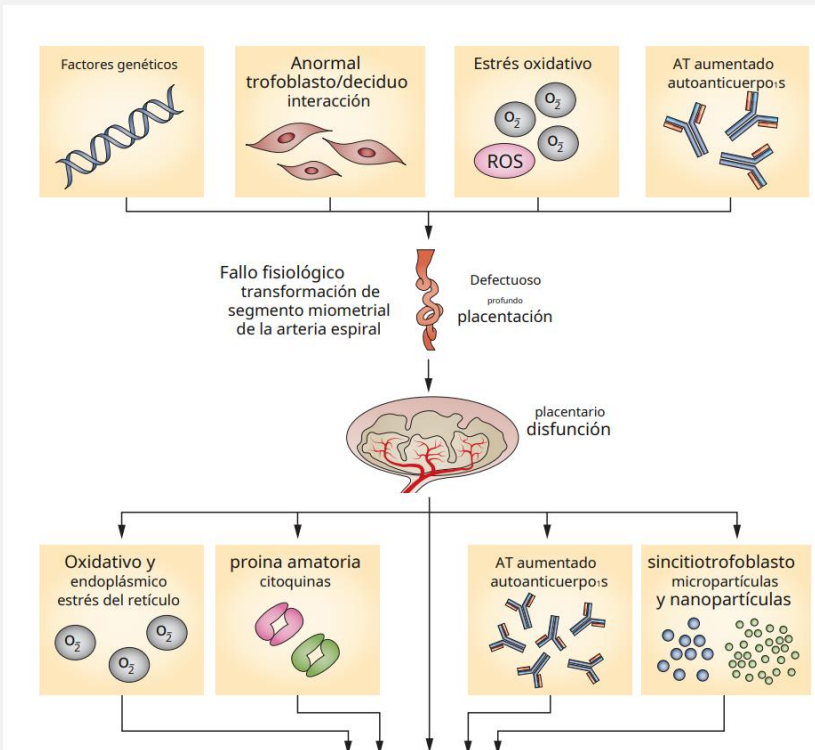
Maternas

HELLP 20%
CID 10%
EPA 2 - 5%
DPPNI 1 - 4%
IRA 1 - 2%
Eclampsia <1%
Hemorragia cerebral < 1%
Hemorragia hepática < 1%
Muerte (1/100.000 NV)

PP 15 - 60%
RCIU 10 - 25%
Muerte perinatal 1 - 2%
EHI 1%
Morbilidad Cardiovascular a largo plazo aumentada

Fetales

Fisiopatología



Placentación defectuosa conduce a:

- Perfusión sanguínea desigual
- Hipoxia intermitente
- Estrés oxidativo
- Estrés del sincitiotrofoblasto (STB)
- Disfunción vascular adicional

Erlandsson L, Masoumi Z, Hansson LR, Hansson SR. The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemopexin and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *J Intern Med.* 2021 Nov;290(5):952-968. doi: 10.1111/joim.13349. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34146434.



Homeostasis materna del hierro en la PE

Durante el embarazo, la demanda de hierro aumenta en aproximadamente un 30% para apoyar la hematopoyesis materna y fetal

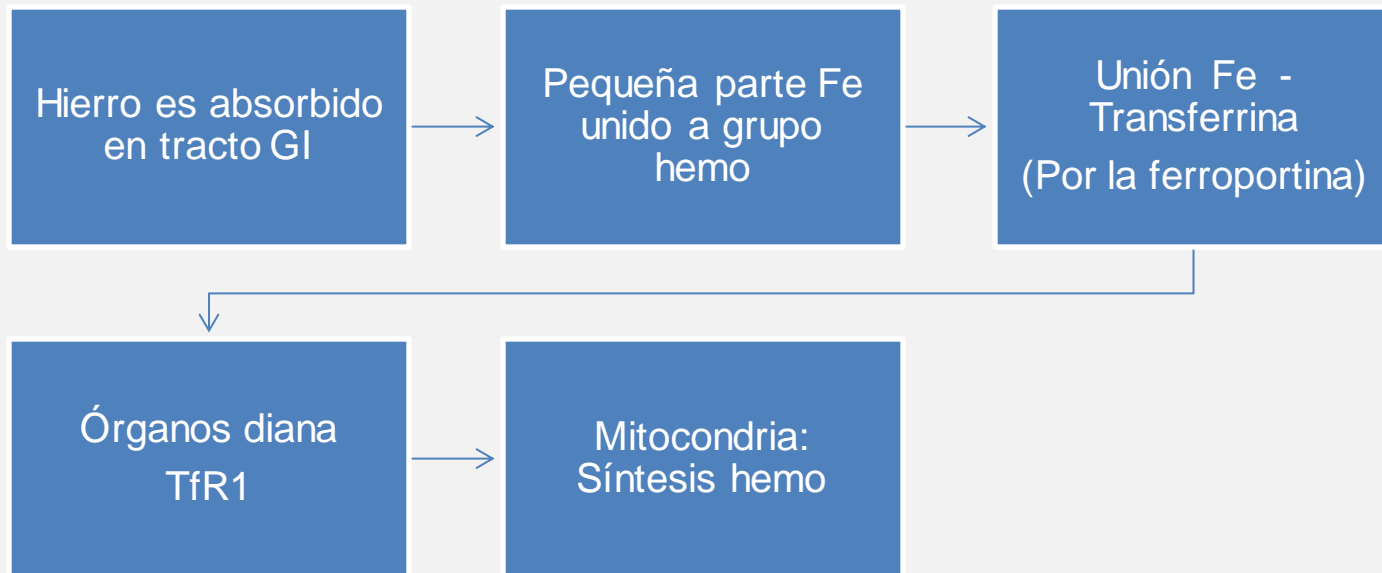
Necesario para:

Los procesos biológicos dentro de todas las células:

- Producción de energía
- Replicación/reparación del ADN

Erlandsson L, Masoumi Z, Hansson LR, Hansson SR. The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemopexin and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *J Intern Med.* 2021 Nov;290(5):952-968. doi: 10.1111/joim.13349. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34146434.

Homeostasis materna del hierro en la PE



El hierro se almacena principalmente dentro de las células hepáticas y se une a la ferritina, que libera hierro de forma controlada



Homeostasis materna del hierro en la PE

El cuerpo no tiene forma de eliminar el exceso de hierro.

Absorción regulada por la hormona reguladora del hierro: **HEPCIDINA** producida por el hígado.

Eritroblastos → Eritroferrona que BLOQUEA la
Producción de hepcidina → ↑ absorción de hierro en la
dieta y movilización de sus reservas

❖ ↑ Hepcidina:

↓ de los niveles de hierro sérico, la actividad eritropoyética y la inflamación.



Homeostasis materna del hierro en la PE

Se ha demostrado que el ***exceso de hierro es tóxico*** y que el hierro libre puede inducir estrés oxidativo, inflamación y, en casos graves, ferroptosis (muerte celular mediada por la peroxidación lipídica de las membranas celulares dependiente del hierro)

Erlandsson L, Masoumi Z, Hansson LR, Hansson SR. The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemopexin and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *J Intern Med.* 2021 Nov;290(5):952-968. doi: 10.1111/joim.13349. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34146434.

Homeostasis materna del hierro en la PE



EMBARAZO NORMAL

Durante el II y III trimestre los niveles maternos de hepcidina, ferritina y saturación de transferrina disminuyen, mientras que los niveles de TfR aumentan.

PREECLAMPSIA

El hierro libre, la ferritina, la saturación de transferrina y la hepcidina aumentan, mientras que los niveles de transferrina disminuyen

*Con respecto a la hepcidina, existen informes contradictorios que muestran niveles reducidos en la PE o altos al principio/normales al final del embarazo

Erlandsson L, Masoumi Z, Hansson LR, Hansson SR. The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemopexin and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *J Intern Med.* 2021 Nov;290(5):952-968. doi: 10.1111/joim.13349. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34146434.



Homeostasis materna del hierro en la PE

- Los niveles de hierro se correlacionan significativamente con la gravedad de la enfermedad.
- La PE de inicio temprano tiene niveles séricos de hierro y ferritina significativamente más altos que la de inicio tardío y los controles

Erlandsson L, Masoumi Z, Hansson LR, Hansson SR. The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemopexin and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *J Intern Med.* 2021 Nov;290(5):952-968. doi: 10.1111/joim.13349. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34146434.



> Am J Obstet Gynecol. 2002 Aug;187(2):412-8. doi: 10.1067/mob.2002.123895.

Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia

Margaret P Rayman ¹, John Barlis, Robert W Evans, Christopher W G Redman, Laurence J King

Affiliations + expand

PMID: 12193935 DOI: [10.1067/mob.2002.123895](https://doi.org/10.1067/mob.2002.123895)

- En muestras de suero preparadas de 40 mujeres con preeclampsia y sujetos de control embarazadas emparejadas en el Hospital John Radcliffe, Oxford, se midieron una serie de parámetros del estado del hierro.
- **Se demostró que en el 18 % de las mujeres con EP, los niveles de saturación de transferrina eran tan altos que podrían estar asociados con una sobrecarga de hierro**

Suplementar con hierro...

¿Beneficioso?



- Los estudios han demostrado que la anemia en el III trimestre puede provocar resultados adversos en el embarazo, como bajo peso al nacer, bajo peso de la placenta y PE.
- En mujeres no anémicas, una alta carga de hierro en el III trimestre se asoció con resultados adversos del embarazo, como parto prematuro.

- **¿¿Entonces??**



Suplementar con hierro...

¿Beneficioso?



- La suplementación con hierro aumenta la expresión de hepcidina que a su vez disminuye la absorción de hierro.
- Se ha demostrado tiene poco o ningún efecto sobre la transferencia de hierro si se inicia a mediados del embarazo e incluso podría causar efectos adversos como RCF.

Se recomienda que los suplementos de hierro deben comenzar temprano y limitarse a mujeres anémicas y mujeres con bajo riesgo de PE



Rol de la Hb

- Los **niveles altos de Hb**, al igual que los niveles altos de hierro, parecen correlacionarse con **peores resultados del embarazo**.
- El punto de corte de la anemia debe considerarse de manera diferente en los embarazos normales versus los asociados con la deficiencia de hierro, donde la suplementación puede ser beneficiosa.

Erlandsson L, Masoumi Z, Hansson LR, Hansson SR. The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemopexin and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *J Intern Med*. 2021 Nov;290(5):952-968. doi: 10.1111/joim.13349. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34146434.



Rol de la Hb

- La hemoglobina es una proteína tetrámera, que consta de cuatro cadenas polipeptídicas con estructura primaria (secuencia) diferente.

HbA1 tiene $\alpha_2\beta_2$

HbF tiene $\alpha_2\gamma_2$



Rol de la Hb

- Las principales funciones atribuidas a la globina en las células no eritroides (Ej: sinciciotrofoblasto) incluyen la homeostasis antioxidante, eliminadora de NO y oxígeno en hipoxia o hiperoxia.
- Las vesículas extracitoplasmáticas del sinciciotrofoblasto (exosomas) poseen HbF

Erlandsson L, Masoumi Z, Hansson LR, Hansson SR. The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemopexin and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *J Intern Med.* 2021 Nov;290(5):952-968. doi: 10.1111/joim.13349. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34146434.



Exosomas

- Los STB estresados liberan niveles elevados de STBEV en la circulación materna durante el embarazo PE y pueden ser absorbidos por las células endoteliales vasculares *in vitro*
- α -globina regula la vasodilatación a través de la vía eNOS en las células endoteliales vasculares
- La globina α inducida por hipoxia puede terminar como carga en los STBEV liberados y contribuir a la hipertensión materna en la EP.

STB: Sinciotrofoblasto STBEV: Vesículas extracelulares derivadas del sinciotrofoblasto (exosomas)



Exosomas

¿Qué son?

Surgen de las funciones endoteliales y la interacción entre células endoteliales, musculares lisas y pericitos.

Sincitiotrofoblasto humano como productor de vesículas extracelulares

Los EP promueven la producción de citocinas proinflamatorias y la disfunción endotelial

Estrés oxidativo

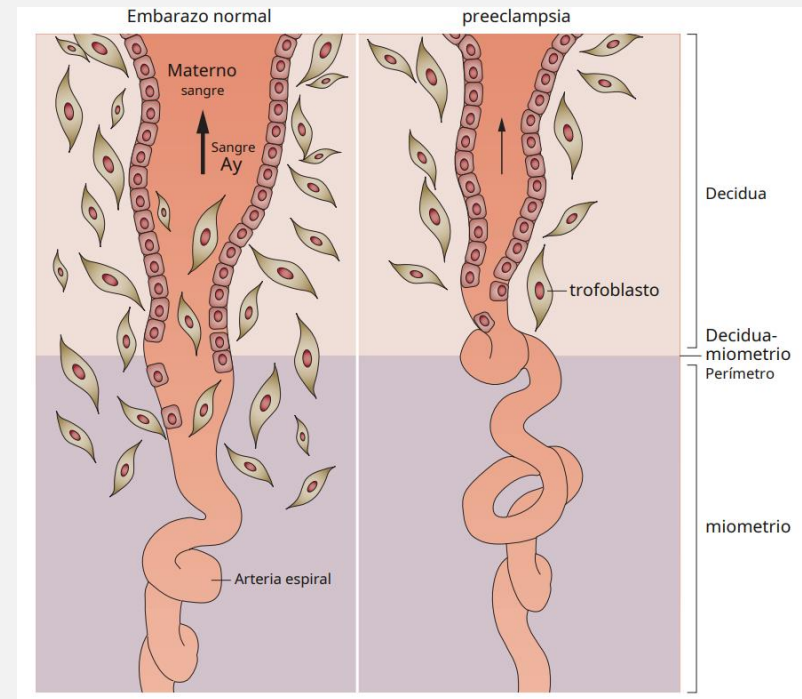


- Las etapas primarias de la implantación fetal en el embarazo normal tienen lugar bajo hipoxia aguda, que es esencial para el crecimiento y la diferenciación adecuados de los trofoblastos

Estrés oxidativo



La hipoxia persistente o la falta de regulación de expresión del factor de crecimiento transformante $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) podría provocar que los **trofoblastos** no se diferencien del fenotipo proliferativo al **invasivo**, generando una invasión superficial del trofoblasto y transformación inadecuada de las arterias espirales.



Estrés oxidativo



- El estrés oxidativo también puede promover la transcripción de factores antiangiogénicos como sFLT1.
- Los mecanismos antioxidantes de la placenta están alterados en pacientes con preeclampsia, como lo demuestra la disminución de la expresión de superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa en comparación con mujeres con embarazos normales

Rana, S. et al. *Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives.*

Circ Res. 2019;124:1094-1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276

Chaiworapongsa, T. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 10, 466–480 (2014); published online 8 July 2014; doi:10.1038/nrneph.2014.10

Estrés oxidativo



Los ROS pueden derivar en PE:

- Estrés mitocondrial: Mayor expresión de sFLT1
- Estrés del retículo endoplásmico: Apoptosis de las células deciduales y del citotrofoblasto

Rana, S. et al. *Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives*.

Circ Res. 2019;124:1094-1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276

Chaiworapongsa, T. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 10, 466–480 (2014); published online 8 July 2014; doi:10.1038/nrneph.2014.10

Conclusiones



- En la PE la homeostasis del hierro cambia y los niveles de hierro se correlacionan significativamente con la gravedad de la enfermedad.
- Se sugiere que el exceso de hierro promueve la ferroptosis para desempeñar un papel en el estrés del trofoblasto y la lipotoxicidad.
- La globina α inducida por hipoxia en STB en placentas con PE contribuye a la hipertensión en la PE.
- A medida que la placenta se estresa, la liberación de STBEV aumenta ocasionando daño endotelial.



GRACIAS