

Papel del Factor Inducido por la Hipoxia-1 α (HIF-1 α) y Eritropoyetina en la preeclampsia

Mamani Jarro Josué¹
Patti Vila Lidia Elena¹

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés

Paper of the factor induced for the -1 α hypoxia (HIF-1 α) and Erythropoietin in the preeclampsia

RESUMEN

La preeclampsia se define como una enfermedad sistémica caracterizada por alteraciones hemodinámicas que se manifiesta a partir del segundo trimestre del embarazo, denominándose eclampsia cuando la hipertensión se acompaña de convulsiones y/o coma. Existe un mayor número de mujeres preeclámplicas, en regiones de gran altitud comparada con regiones ubicadas a nivel del mar. Se han propuesto que la hipoxia ambiental derivada de una menor presión de oxígeno, sería un factor predisponente para el desarrollo de la preeclampsia, debido a la relación directa entre los niveles de Factor Inducido por la Hipoxia- 1 α (HIF-1 α) y los cambios hemodinámicos como hipertensión arterial sistémica, reducción del diámetro de la arteria uterina, reducción del flujo sanguíneo a través de la arteria uterina, y restricción de crecimiento Intrauterino; presentes en la preeclampsia.

El factor inducido por la hipoxia produce estos efectos a través de la mayor expresión de eritropoyetina (Epo), hormona que produce alteraciones en la expresión de agentes vasodilatadores y vasoconstrictores: reducción de la producción de óxido nítrico (NO) y un aumento de la biosíntesis de endotelina-1 (ET-1); esta acción sería la causa de la mayor incidencia de mujeres preeclámplicas residentes en gran altitud que presentan niveles superiores HIF-1 α y Epo en relación con mujeres gestantes residentes a nivel del mar, siendo este el fundamento para proponer al HIF1 α como un marcador biológico temprano del riesgo de la preeclampsia.

Palabras clave: Factor Inducido por la Hipoxia-1 α . Hipoxia. Eritropoyetina. Preeclampsia. Marcador biológico.

ABSTRACT

Preeclampsia is defined as a systemic disease characterized by hemodynamic alterations that are manifested from the second trimester of pregnancy, which are called eclampsia when hypertension is associated with seizures and / or coma.

There is an increased number of women with preeclampsia at high altitude regions compared with regions located at sea level. Have suggested that environmental hypoxia resulting from reduced oxygen pressure would be a predisposing factor for development of preeclampsia, because of the direct relationship between levels of hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and hemodynamic changes such as hypertension, reducing the diameter of the uterine artery, reducing blood flow through the uterine artery, and intrauterine growth restriction, present in preeclampsia. The factor induced by hypoxia produces these effects through the increased expression of erythropoietin (Epo), a hormone that produces alterations in the expression of vasodilator and vasoconstrictor agents: reduced production of nitric oxide (NO) and catkin biosynthesis endothelin-1 (ET-1), this action would be the cause of the increased incidence of preeclámptic women in high altitude residents have higher levels of HIF-1 α and EPO in relation to pregnant women living at sea level and this is the foundation to propose to HIF1 α as an early biomarker of risk of preeclampsia.

Key words: Factor induced for the -1 α hypoxia. Erythropoietin. Hypoxia. Preeclampsia. Biological marker.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones hipertensivas durante el embarazo son una importante causa de muerte materna y morbimortalidad fetal en todo el mundo.⁽¹⁾

Las pacientes embarazadas hipertensas están predispuestas al desarrollo de complicaciones potencialmente mortales; desprendimiento de placenta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, insuficiencia hepática y renal.⁽²⁾

La incidencia de esta patología en nuestro medio, coincide con la de otras ciudades de Latinoamérica, sin embargo las tasas de mortalidad materna y perinatal son extremadamente altas, lo que coincide con la alta tasa de mortalidad materna en infantil que se relacionaría con esta patología. En la altura, el flujo uterino y el peso al nacer disminuyen y el riesgo de preeclampsia aumenta.⁽³⁾

Son varios los estudios que muestran la relación de preeclampsia y la residencia en la altura y gran altura⁽³⁾, lo que nos lleva a pensar su asociación con la elevada mortalidad materna e infantil.

CASUÍSTICA

¿Que es la preeclampsia?

La preeclampsia se define como un incremento en la presión arterial de 140/90 mm Hg después de la 20va semana de gestación. Comparando con las medidas antes de la semana 20, es decir la presión arterial diastólica tiene que tener al menos un aumento de 15 mm Hg o más y la presión arterial sistólica debe incrementarse por lo menos 30 mm Hg. Además se acompaña de edema y proteinuria mayor a 0.3 g en 24 horas, denominándose eclampsia cuando la hipertensión se acompaña de convulsiones y/o coma.⁽⁴⁾

Etiología

Las investigaciones sobre la etiología de la preeclampsia inducen a

pensar que en la enfermedad hay una invasión anormal de las arteriolas espirales por el citotrofoblasto lo que resulta en disfunción endotelial y reducción de la perfusión uteroplacentaria y otras alteraciones bioquímicas no bien demostradas.⁽⁵⁾

Preeclampsia y Altura

En embarazadas residentes en la altura y gran altura existe mayor prevalencia de preeclampsia y sus complicaciones hipertensivas, asociado con el aumento de casos de Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU), lo que indica que existe ciertos factores que inducen a este incremento.⁽³⁾

En el estudio realizado por Keyes et al en Bolivia, realizado a 300 m (Santa Cruz) y en altura de 3 600 m (La Paz), entre 1996 y 1999, se encontró que los bebés en altura pesan menos (3 084 g vs. 3 366 g) y se encuentra más RCIU (16,8% vs. 5,9%)⁽³⁾ (Cuadro 1).

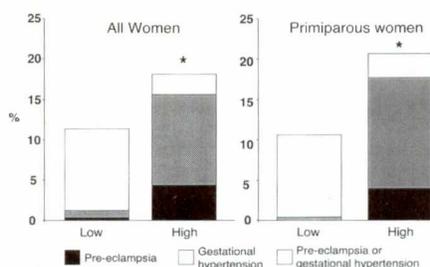
Cuadro 1. Bolivia (1996-1999)		
	Santa Cruz (300m)	La Paz (3600m)
Peso RN	3366 g	3048 g
RCIU	5,90%	16,80%

Fuente: Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia.

La preeclampsia y la hipertensión gestacional fueron 1,7 veces más frecuentes en la altura y 2,2 veces en las madres primíparas. Hubo aumento de sufrimiento fetal y distrés respiratorio del recién nacido. La hipertensión aumentó el riesgo de muerte fetal en la altura, comparados con los recién nacidos a nivel del mar⁶. En otros estudios muestran que la presentación de preeclampsia en la altura es 2 a 4 veces más frecuente⁽⁷⁾.

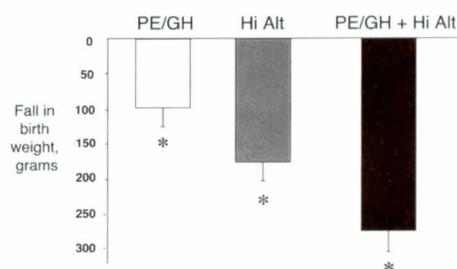
Keyes et al, demostraron que la preeclampsia y la hipertensión gestacional fueron más comunes en alta que a baja altitud, especialmente entre las mujeres primíparas (Figura 1). En el mismo estudio se vio que la residencia a gran altitud y las complicaciones hipertensivas del embarazo reduce el peso al nacer, los recién nacidos de madres con complicaciones hipertensivas eran mas pequeños comparados con recién nacidos de madres normotensas⁽³⁾ (Figura 2).

Figura 1. Diferencias entre la presión en mujeres gestantes residentes en distintas alturas.



Fuente: Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Bolivia. Pediatr Res.* 2003;54(1):20-5. Epub 2003 Apr

Figura 2. Relación entre la presión arterial y el peso de recién nacidos de madres normotensas e hipertensas.



Fuente: Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia.

Trabajos realizados en Ecuador, concluyen la existencia de diferencias muy marcada entre las tasas de preeclampsia de las regiones de la Sierra y de la costa. Así, en la Sierra (Quito 2.860 m de altura) encontramos una tasa de preeclampsia de 12-15%, mientras que en la costa (Guayaquil, a nivel del mar) es de 5 a 7%⁽⁸⁾. Si bien, esto puede deberse a diferencias propias de cada población, en el marco de la PO₂,⁽³⁾ y la cascada de señalización dependiente de ésta, pudiera también deberse a características como la dieta o la altura. Así, las poblaciones en la región de la sierra están constitucionalmente en un estado de consumo de oxidantes e hipoxia crónica, que influiría en la alta presentación de preeclampsia⁽⁹⁾.

Existen diferentes estudios que apuntan a dilucidar estos factores o marcadores que inducirían en la etiología de la preeclampsia en la altura:

- En los residentes nativos de altura (1 830 m), las tensiones en el cordón umbilical arterial y venoso son iguales que a nivel del mar, pero existe ligera disminución de la pCO₂ por una leve hiperventilación materna.⁽³⁾ Además que el flujo uterino juntamente con el peso al nacer disminuyen y el riesgo de preeclampsia aumenta. En la altura mayor de 3 000 m, la respuesta fetal a la hipoxia consiste en aumento del hematocrito (2 a 3% mayor), debido al aumento de la hemoglobina fetal y de la eritropoyetina en sangre del cordón^(10,11).
- En un estudio de 19 placentas en altura (3 100 m) comparadas con 13 de una altura menor (1 600 m), de embarazos normales, se encontró que las terminales deciduales de las arterias uteroplacentarias en altura tenían 8 veces la posibilidad de estar remodeladas. Se encontró más del doble de arterias uteroplacentarias en las placentas de altura, así como mayor densidad capilar, lo que no se relacionaba al remodelamiento o al peso al nacer. En este modelo in vivo de hipoxia crónica, la remodelación estaba reducida y la angiogénesis vellosa no compensaba totalmente la disminución de PO₂.⁽¹²⁾

De este modo las placentas de altura se caracterizan por aumento de la vascularización vellosa, adelgazamiento de las membranas vellosas, proliferación del citotrofoblasto vellosa y menor depósito de fibrina perisincitial⁽¹³⁾.

Arteria Uterina y preeclampsia en la Altura

Un importante factor es la alteración que existe de la arteria uterina en la altura, los cuales son objeto de estudio de muchos trabajos:

Se ha postulado en un estudio en ratones, que la causa de aborto repetitivo, la restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia en la eritrocitosis excesiva (por tanto la sobreexpresión de eritropoyetina), es causa de un deterioro en la cascada de la arteriogenesis, lo que produce una alteración en el flujo sanguíneo del útero. Estos ratones transgénicos en comparación con ratones normales, se observó que presentaban una disminución de 5 veces del Factor "Shear stress", el cual es muy importante en la inducción de la arteriogenesis, lo que provocaría una disminución de la longitud y crecimiento del diámetro de la arteria uterina provocando malformaciones placentaria, además se ha visto que las arterias deciduales son mucho más pequeñas, lo que produce aborto generalmente en el primer trimestre del embarazo, disminución de peso final del producto y riesgo para desarrollar preeclampsia.⁽¹⁴⁾

Por lo general durante el embarazo aumenta el diámetro de la Arteria Uterina, la velocidad de flujo y el flujo volumétrico, en un estudio se comparo estos parámetros en embarazadas de la altura (3 100 msm) y de lugares de baja altitud (1 600 msm). Los resultados fueron muy claros, la arteria uterina recibió un porcentaje más pequeño del flujo de la arteria Iliaca común en 3 100 m que en 1 600 m. La edad gestacional fue similar, pero el peso al nacer fue menor a 3.100 m que a 1600 m.⁽¹⁴⁾

En un estudio se intento determinar esta disminución de respuesta examinando la respuesta contráctil a la fenilefrina en cobayas embarazadas a gran altura y en baja altitud a nivel de la arteria uterina, la arteria mesentérica, y la aorta torácica.

Los resultados fueron : el embarazo reduce la sensibilidad contráctil a la fenilefrina de manera similar a baja altura y alta probablemente como consecuencia del aumento de la actividad del oxido nítrico, y que estos cambios fueron similares a baja altura y alta. Por lo que se llega ala conclusión que la hipoxia crónica no disminuyó la reducción asociada al embarazo en la sensibilidad contráctil de fenilefrina sino que mejora.⁽³⁾

En estudios experimentales, la hipoxia produce una placentación más superficial y aumento de la resistencia vascular, como sucede en la preeclampsia.

A pesar de factores de riesgo materno similares, la preeclampsia a 3 100 m ocurrió en 16%, mientras solo en 3% a 1 260 m. La presión arterial media disminuye hasta las 20 semanas en madres normotensas a 1 260 m, pero aumenta de manera lineal en normotensas a 3 100 m y en preeclámpticas a 1260 m y 3 100 m. El peso al nacer fue 285 g menor a 3 100 m de altura⁽¹³⁾

En la altura se encuentra que, la RCIU no se asocia con mayor morbimortalidad, salvo que se añada prematuridad, lo que indica un aparente efecto regulatorio del O₂ en el feto en desarrollo⁽¹²⁾.

HIF COMO MARCADOR DE PREECLAMPSIA

Características de HIF

Existe una relación entre el bajo peso gestacional y la preeclampsia, con el desarrollo de la gestación en mujeres residentes en gran altura (>2700msnm)⁽¹⁵⁾. El factor involucrado en esta relación seria la hipoxia, que causaría disfunción endotelial, es decir, la hipoxia a la cual es sometida la placenta causaría el desarrollo de ambos procesos⁽¹⁶⁾.

En la altura, el organismo incrementa la angiogénesis y reduce la distancia entre el espacio intervelloso a los capilares fetales, con un incremento en la eritropoyesis materna, modificaciones que tienen como función la protección del feto a la hipoxia, a través de la facilitación del transporte oxígeno⁽¹⁷⁾. Lo anterior es mediado por el factor inducido por la hipoxia 1 α (HIF-1 α) y factor transformante β (TGF- β), que cumplen un función esencial en la adaptación de la placenta a la reducida presión atmosférica de oxígeno.

El gen HIF1A, que codifica el HIF-1 α , se localiza en el locus 14q21-q249, que contiene 15 exones¹⁸. La familia de HIF consiste en heterodímeros compuestos por 1 a 3 subunidades (HIF1 α , HIF2 α ; HIF3 α) y una subunidad β , conocida como translocador nuclear hidrocarbonado Aryl (por sus siglas en inglés ARNT- arylhydrocarbon nuclear traslocator), estas subunidades permanecen en el citoplasma como monómeros, de forma inactiva. Estímulos como la glucólisis anaerobia, inducen la dimerización de las subunidades a su forma activa. La regulación de HIF es compleja involucra muchos mediadores químicos que responden a la hipoxia celular, que pueden estabilizar o promover la desestabilización de los dímeros activos de HIF (**cuadro 2**)⁽¹⁹⁾. La hipoxia reduce la degradación de HIF por la vía ubiquitina proteosoma⁽²⁰⁾.

Cuadro 2. Moléculas reguladas por HIF1 α

Molécula	Función
VEGF	Angiogénesis
Eritropoyetina	Eritropoyesis
GLUT-1	Glucólisis
TGF- α	Invasión y metástasis
Transferrina	Apoptosis
Endotelina	Tono vascular
CA 9	Regulador de pH
iNOS	Resistencia a fármacos
IGFBP-1,2,3	Homeostasis.

Fuente: Semenza GL. HIF 1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. Trends Mol Med. 2002;8:S62-7.

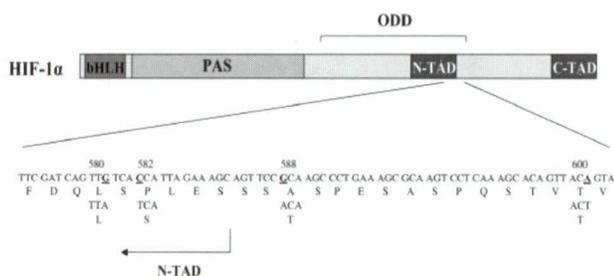
En la normoxia, las subunidades son rápidamente ubiquitinizadas y degradadas por los proteosomas. Este proceso requiere de la interacción de la proteína supresora del tumor de Von Hippel Lindau (VHL), cuya función es reconocer el sustrato como un componente del complejo E3 proteína ligada ubiquitina, que además comprende: Elongina B, C y Cullin 2 (Complejo VHLcbe) ⁽²¹⁾.

La proteína de VHL se une con su una secuencia conocida como dominio de transactivación de la región N-terminal (N-TAD) dentro del dominio de degradación dependiente de oxígeno (ODD) del HIF-1 α ⁽²²⁾.

Polimorfismo no sinónimos “synonymous”

Dos variantes de sucesión de nucleótido sencillas no sinónimas, rs11549465 y rs11549467, en el exón 12 de elgen de HIF1 α causa la sustitución de aminoácido dentro (rs11549465) o cercano (rs11549467) a la N terminal cerca del minino domino de transactivación (N-TAD) ceca del ODD que media la interacción con la proteína de von Hippel-Lindau, que media la degradación de HIF 1 α (figura 3). Las variantes de sucesión, rs11549465 (c c.1744 >T) que cambia el residuo 582 de Pro a Ser y rs11549467 (c.1762 G>A) que cambia el residuo 588 de HIF-1 α de Ala a Tre (Ala588Thr) en el exón 12 del gen de HIF1A, están relacionadas con la preeclampsia ⁽²³⁾.

Figura 3. Estructura de la HIF1 α , y polimorfismo identificado en el exón 12 del gen de HIF1 α : BHLH = dominio básico de hélice-lazo-hélice, PAS = dominio Per-Arnt-Sim, ODD = dominio de degradación dependiente de oxígeno, N-TAD = dominio de transactivación de la región N-terminal, C-TAD = dominio de transactivación de la región C-terminal. Rs11549465 cambia residuo 582 de prolina a serina (P582S), y rs11549467 cambian residuo 588 de alanina (A) a treonina (T). La variante rs34005929 es un cambio sinónimo del último nucleótido de codón 580 acodificando una leucina (I). La variante cambiante del último nucleótido del codón 600 (T) esta preestablecida para ser un polimorfismo silencioso.



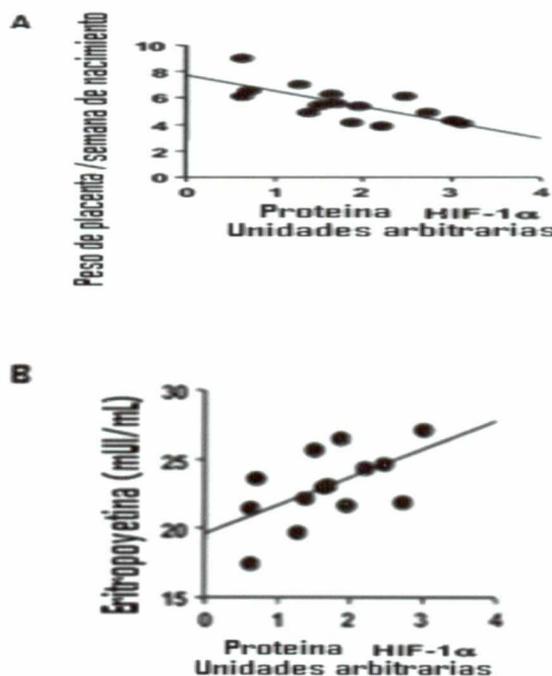
Fuente: HeinoSanna et al. Non-synonymous sequence variants within the oxygen-dependent degradation domain of the HIF1A gene are not associated with pre-eclampsia in the Finnish population. BMC Medical Genetics 2008, 9:96 doi:10.1186/1471-2350-9-96

Además se tiene una regulación de la actividad del HIF a través de mecanismo postraduccional, durante la normoxia, el factor inhibidor HIF (FIH), promueve la hidroxilación sobre un residuo de asparagina en la región C- terminal, región que actúa como dominio transactivador de HIF 1, que a su vez, inhibe el reclutamiento de proteínas coactivadoras de la transcripción como la proteína de unión a

CREB/p300⁽²⁴⁾, lo cual inhibe la función de HIF como promotor de la transcripción de proteína que participan en la respuesta a la hipoxia a través de las regiones de los elementos de respuesta a hipoxia en el DNA ⁽²⁵⁾.

Zamudio et al, determinaron que en placentas de mujeres residentes de gran altura presentaban degradación de HIF 1 α disminuida; en asociación paradójica con el aumento en la transcripción de mRNA de los genes del factor inhibidor de HIF (FIH) y Von Hippel Lindau (VHL) con la expresión reducida sus proteínas ⁽²⁶⁾. La VHL es necesaria para las prolilhidroxilasas (FIH) que reconocen HIF1 α y lo degradan, es decir, existe una relación directa en la concentración de eritropoyetina (Epo) con la expresión de HIF-1 α , que además induce la expresión de receptores de Epo en la placenta, en asociación de una síntesis aumentada de HIF- 2 α en mujeres con preeclampsia pero no así en embarazos normales de gran altura²⁷ (figura 4).

Figura 4. Correlación de la concentración de HIF-1 α con el nacimiento/peso de placenta y concentración de Epo en sangre de cordón umbilical. A: El aumento en la concentración de HIF-1 α se relaciona inversamente con el peso de la placenta, a moderada y gran altitud ($y = 7.72 - 1.20x$, $R^2 = -0.45$, $P < 0.05$). B: La concentración de Epo aumenta en relación directa con concentración de HIF-1 α ($y = 2.01x + 19.66$, $R^2 = 0.33$, $P < 0.05$) a través de alto y se moderan alturas.



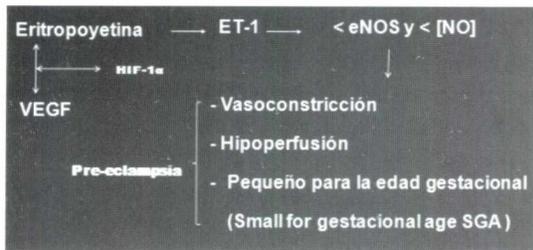
Fuente: Adaptado de: Zamudio et al. Human Placent Hypoxia-Inducibile Factor-1 α Expression Correlates with Clinic Outcome in Chronic Hypoxia in VIVO. AJM; 170(6), 2007: 2171-2179

Hipoxia y Epo

Se ha determinado la mayor concentración de eritropoyetina (Epo) como una respuesta a la hipoxia en la altura. La síntesis de Epo es estimulada por la acción de HIF-1 α , en una relación directa (figura 5).

Figura 5. Síntesis de Epo en la placenta mediada a través del HIF-1 α .

La Epo promueve un desequilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores, inclinando la balanza a favor de estos últimos

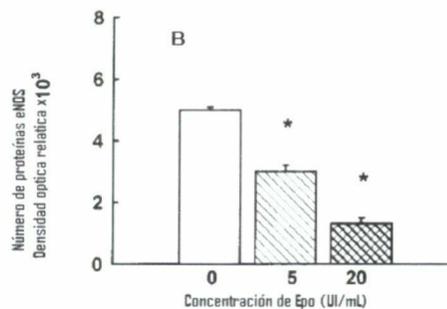
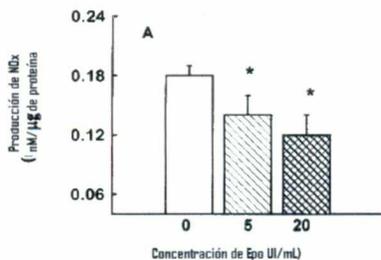


Fuente propia

La sobreproducción de HIF determina niveles Epo mayores, que producen no solo un aumento del número absoluto de eritrocitos verificados en la concentración de hemoglobina y hematocrito, sino cambio en la función endotelial. Así las alteraciones promovidas por una implantación inadecuada del citotrofoblasto, tendrían una relación con la vasoconstricción arterial y reducción del flujo sanguíneo a través de la arteria uterina. Xiu Q. Wang et al, describen la disfunción endotelial de los vasos placentarios a través de los efectos que Epo promueve, entre ellos: a) Epo causa hipertensión por un mecanismo independiente del hematocrito, a través de la elevación de Calcio intracelular y un aumento en la resistencia al NO; b)Epo reduce la actividad de eNOS por lo disminuye la concentración de NO; c) El efecto inhibitor en la producción de No por parte de Epo se debe a que esta inhibe la vía de la L- arginina –NO y d) Epo estimula el crecimiento y replicación de las células endoteliales al estimular la síntesis de DNA (figura 6) (28).

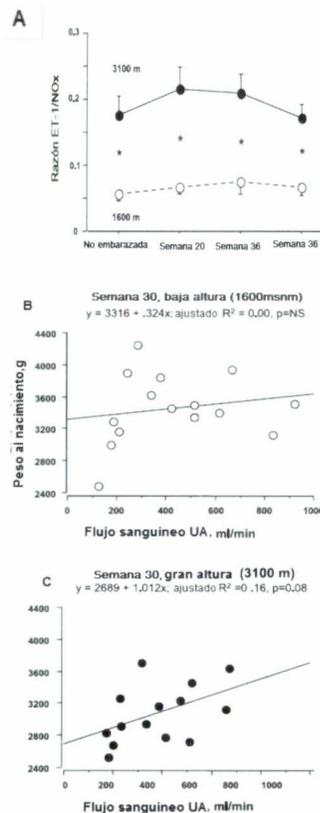
La acción vasoconstrictora de Epo no solo ocurre a través de la reducción de NO, sino que Epo también promueve la síntesis de endotelina-1. Colleen Julian et al, describieron la diferencia en el calibre de la arteria uterina en placentas de gran altura, la cual es evidente a partir de la semana 20 del embarazo, en relación con niveles aumentados de ET-1 y una reducción de [NO] (figura 7), pero no así de eNOS. Así la deficiencia de agentes vasodilatadores en relación con los niveles aumentados de agentes vasoconstrictores, contribuyen al bajo peso del RN en relación a la hipoxia (29).

Figura 6. Efectos de Epo sobre el NO. A: Total NOx generado por endotelial coronario humano las celdas incubadas durante 24 horas en presencia de Epo a concentraciones de 5 (5) o 20 de u/ML (20). Los datos fueron obtenidos de cultivos celulares en presencia de 5% y 0.5% FCS, <P, 0.05 vs control (0). B: Efecto sobre el numero de proteína eNOS medida por Western blot en células endoteliales coronarias humanas incubadas para 24 horas en sin presencia Epo a concentraciones de 5 (5) o 20 de u/ML (20), respectivamente. <P, 0.01



Fuente: Xiu Q. Wang, Nosratola D. Vaziri. Erythropoietin Depresses Nitric Oxide Synthase Expression by Human Endothelial Cells. Hypertension 1999;33:894-899

Figura 7. Efectos medidos por la acción de Epo. A: Ratio ET-1/NOx en relación a las semanas de gestación a distintas alturas. El nivel de endotelina-1 (ET-1) en relación a los metabolitos de óxido nítrico (NOx) en la circulación materna, es elevada en relación a mujeres control no embarazadas residentes en la misma altitud, durante todo el tiempo de la gestación. B y C: E flujo en la arteria uterina (UA) en la semana 30 del embarazo en residentes de baja altura, no esta relacionado con el peso del recién nacido (B). En cambio en mujeres gestantes residentes en gran altura se observa una relación significativa en relación con el peso del recién nacido, así a menor flujo sanguíneo en la UA, menor peso y viceversa.



Fuente: Colleen Glyde Julian, Henry L. Galan, Megan J. Wil. Lower uterine artery blood flow and higher endothelin relative to nitric oxide metabolite levels are associated with reductions in birth weight at high altitude son. Am J PhysiolRegulIntegrCompPhysiol 295: R906-R915, 2008

• Gestantes residentes en gran altura ◊ Gestantes residentes a moderada altura; * Control

Epo como marcador de hipoxia en la preeclampsia

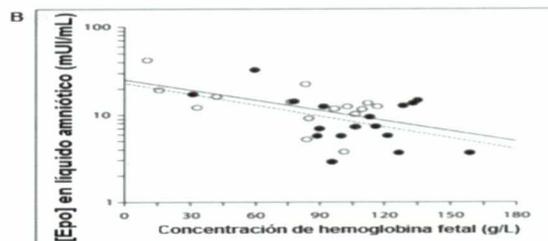
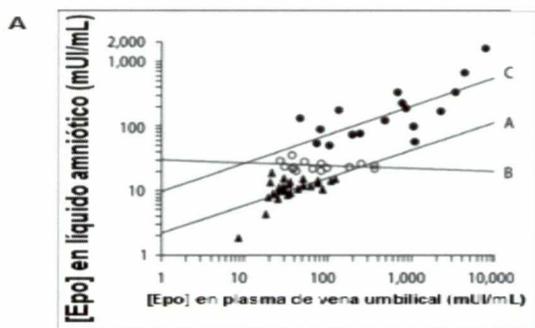
En el feto a término el principal sitio de producción de Epo es el riñón, pero durante la hipoxia la producción de Epo también ocurre en otros sitios, por ejemplo en fetos humanos con agenesia renal se ha observado un nivel de Epo normal y un nivel normal de hematocrito al nacer a través de muestras de sangre de cordón umbilical⁽³⁰⁾, lo que indica que los riñones no son necesarios para la producción fetal de Epo.

En los humanos Epo es establecida en el fluido celómico extraembrionario y en el fluido amniótico como a las 7 semanas de gestación⁽³¹⁾. Así la concentración de Epo en el líquido amniótico se correlaciona con los niveles obtenidos de plasma del cordón umbilical antes de las contracciones uterinas tanto en embarazo normal como anormal⁽³²⁾, por lo tanto es posible seguir los niveles de Epo durante el periodo prenatal. Los niveles obtenidos de Epo durante el 1 o 2 día de antes del parto por permiten correlacionar los niveles plasmáticos de de Epo en el cordón umbilical con complicaciones durante el embarazo como la hipertensión o la diabetes³³.

Concentración de Epo en líquido amniótico

En la revisión llevada a cabo por Teramo et al. Los niveles de Epo en embarazos no complicados a término son de 20 a 35mU/mL con un máximo de 60 mU/mL. Sin embargo durante la hipoxia la placenta es capaz de producir 1.1×10^6 mU/h, existiendo una correlación negativa entre la concentración de Hb fetal y concentración de Epo en líquido amniótico, a las 27 semanas de gestación (Figura 8)⁽³⁴⁾.

Figura 8. Concentración de Epo en líquido amniótico de pre eclámpticas: A: Cincuenta y ocho embarazos complicados por preeclampsia o hipertensión agruparon en bajo (< 20 mU/ml, regresión lineal A, $R = 0.87$, $p < 0.0001$, $n = 28$) y el alto (> 50 mU/ml, regresión lineal C, $R = 0.86$, $p < 0.0001$, $n = 17$) niveles de Epo se correlaciona con los niveles obtenidos de sangre de cordón umbilical obtenidos simultáneamente a través de sección cesárea. Niveles de EPO en el líquido amniótico ligeramente elevados (20-50 mU/ml, regresión lineal B, $R = 0.20$, $n = 13$) no sea correlativos con los niveles de EPO de plasma del cordón. B: Correlación negativa entre concentración de hemoglobina fetal y el nivel de EPO en el líquido amniótico, mismo valor en fetos con una edad de la gestación de < 27 semanas ($r = -0.57$, $p = 0.027$, $n = 15$) y en fetos con una edad de la gestación sobre las 27 semanas ($r = -0.49$, $p = 0.039$, $n = 17$).



Fuente: Teramo Kari A, Widness John A. Increased Fetal Plasma and Amniotic Fluid Erythropoietin Concentrations: Markers of Intrauterine Hypoxia. Neonatology. 2009 ; 95(2): 105–116

DISCUSIÓN

La preeclampsia es una enfermedad que multifactorial, con una etiología donde intervienen factores genéticos, y ambientales, la mayoría de las investigaciones, relacionan la invasión anormal de las arteriolas espirales por el citotrofoblasto lo que resulta en disfunción endotelial, que desencadenaría todo los mecanismos.

La relación de una mayor número de mujeres con preeclampsia en la altura, asociado a restricción de crecimiento intrauterino, respecto a las mujeres gestantes residentes a nivel del mar, tienen como factor de relación la hipoxia, que produce cambios en la expresión celular de HIF-1 α : activación, aumento de su biosíntesis, y reducción de su degradación.

Los efectos mediados por el HIF-1 α , están relacionados con la producción de citocinas, como por ejemplo la eritropoyetina, factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF).

En la preeclampsia Epo induce un desbalance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores, favoreciendo la acción de estos últimos, debido a que Epo reduce la expresión de NO por inhibición de NOS y aumenta la producción de ET-1, esta acción sería la causa de la hipertensión arterial sistémica, reducción del flujo sanguíneo en la arteria uterina, y de la restricción de crecimiento Intrauterino.

Esta asociación entre la mayor concentración de HIF1 α mujeres pre eclámpticas, es el fundamento para proponer al HIF1 α como un marcador biológico de la preeclampsia. La determinación de HIF1 α como de Epo en mujeres gestantes de altura, antes del tercer trimestre del embarazo podría ser un marcado temprano de riesgo de la preeclampsia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Ricardo Amaru por su colaboración en la corrección del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrio M, Fusco JP, Da Luz P. Hipertensión en la embarazada: Caso Clínico. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 156 – Abril 2006 Pág. 4-6
2. Quintana N, Rey D, Sisi T, Antonelli C, Ramos M. Preeclampsia. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 133 – Noviembre 2003. Pág. 16-20

3. Pacheco J. Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. Acta méd. peruana v.23 n.2 Lima mayo/agos. 2006
4. Skjærven R, Vatten L, Wilcox A, Rønning T, Irgens L, Lie R. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38555.462685.8F
5. Acevedo GS, Espino SS, Gallardo GJM, Velásquez TB, Camargo ML, Guzmán HME. La placenta humana: Revisión. *Perinatol Reprod Hum* 2008; 22 (3)
6. Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res*. 2003;54(1):20-5. Epub 2003 Apr
7. Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J ObstetGynecol*1999; 180: 1161-8.
8. Instituto Nacional Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. INEC, 1997.
9. Weigel M, Narváez M, Félix C, López A, López P. Prenatal diet, nutrient intake and pregnancy outcome in urban Ecuadorian primiparas. *Arch Latinoam Nutr*1991; 41: 21.
10. Hackett P. High altitude and common medical conditions, En: Hornbein T, Schoene R. *High Altitude: An Exploration of Human Adaptation*, NY, NY: Dekker, 2001: 839.
11. Zamudio S, Palmer SK, Droma T, Stamm E, Coffin C, Moore LG. Effect of altitude on uterine artery blood flow during normal pregnancy. *J Appl Physiol*. 1995;79:7-14.
12. Tissot M, Grilli A, Chapman P, Broad E, Tyson W, Heller DS, Zwerdinger L, Zamudio S. Remodelling of uteroplacental arteries is decreased in high altitude placentas. *High Altitude Med Biol*. 2002;3(4):427-60.
13. Zamudio S et al. The placenta at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2003;4(2):171-91.
14. Gassmann et al. Abortion in Mice with Excessive Erythrocytosis Is Due to Impaired Arteriogenesis of the Uterine Arcade. *Biology of reproduction* 2008.78, 1049-1057
15. Zamudio S: High-altitude hypoxia and preeclampsia. *Front Biosci* 2007, 12:2967-2977
16. Jensen GM, Moore LG: The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health* 1997, 87:1003-1007
17. Zamudio S: The placenta at high altitude. *High Alt Med Biol* 2003,4:171-191
18. Iyer NV, Leung SW, Semenza GL. The human hypoxia inducible factor 1 alpha gene: HIF1A structure and evolutionary conservation. *Genomics*. 1998;52:159-65.
19. Semenza GL. HIF 1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med*. 2002;8:S62-7.
20. Cockman ME, Masson N, Mole DR, Jaakkola P, Chang GW, Clifford SC, Maher ER, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Maxwell PH: Hypoxia inducible factor- α binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindautumor suppressor protein. *J BiolChem* 2000, 275:25733-25741
21. Kibel A, Iliopoulos O, DeCaprio JA, Kaelin Jr WG: Binding of the von Hippel-Lindautumor suppressor protein to Elongin B and C. *Science* 1995, 269:1444-1446
22. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang G, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999, 399:271-275.
23. HeinoSanna et al. Non-synonymous sequence variants within the oxygen-dependent degradation domain of the HIF1A gene are not associated with pre-eclampsia in the Finnish population. *BMC Medical Genetics* 2008, 9:96 doi:10.1186/1471-2350-9-96
24. Mahon PC, Hirota K, Semenza GL: FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 α and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev* 2001, 15:2675-2686
25. Lando D, Peet DJ, Gorman JJ, Whelan DA, Whitelaw ML, Bruick RK: FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. *Genes Dev* 2002,16:1466-1471
26. Sánchez-Rodríguez EN et al. Preeclampsia en México: de la epidemiología a sus mecanismos moleculares. *Rev Invest Clin* 2010; 62 (3): 252 -260)
27. Zamudio et al. Human Placent Hypoxia-Inducible Factor-1 • Expression Correlates with Clinic Outcome in Chronic Hypoxia in *VIVO*. *AJM*; 170(6), 2007: 2171-2179
28. Xiu Q, Wang, Nosratola D, Vaziri. Erythropoietin Depresses Nitric Oxide Synthase Expression by Human Endothelial Cells. *Hypertension* 1999;33:894-899
29. Colleen Glyde Julian, Henry L. Galan, Megan J. Wil. Lower uterine artery blood flow and higher endothelin relative to nitric oxide metabolite levels are associated with reductions in birth weight at high altitudes. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol* 295: R906-R915, 2008.
30. Widness JA, Schmidt RL, Sawyer ST. Erythropoietin transplacental passage – review of animal studies. *J Perinat Med* 1995;23:61-70. [PubMed: 7658322]
31. Widness JA, Clemons GK, Phillips AF. Erythropoietin levels and erythropoiesis at birth in infants with Potter's syndrome. *J Pediatr* 1990;117:155-158. [PubMed: 2370603]
32. Campbell J, Wathen N, Lewis M, Fingerova H, Chard T. Erythropoietin levels in amniotic fluid and extraembryonic coelomic fluid in the first trimester of pregnancy. *Br J ObstetGynaecol* 1992;99:974- 976. [PubMed: 1477019]
33. Teramo K, Kari MA, Eronen M, Markkanen H, Hiilesmaa V. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004;47:1695-1703. [PubMed: 15502930]
34. Teramo Kari A, Widness John A. Increased Fetal Plasma and Amniotic Fluid Erythropoietin Concentrations: Markers of Intrauterine Hypoxia. *Neonatology*. 2009 ; 95(2): 105-116.

No se declaró conflicto de intereses por parte de los autores