



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Medicina

Licenciatura en Biomedicina

Instituto de Fisiología



Laboratorio de Fisiología Cardiovascular

Remodelación funcional y estructural de la aorta y de la arteria pulmonar durante la gestación en ratas con hipertensión arterial sistémica crónica. Participación de los estrógenos.

Para obtener el grado de

Licenciado en Biomedicina

Presenta:

Citlali Olivares Villavicencio

Directora de tesis:

D.C Ma. De Jesús Gómez Villalobos.

Puebla, Agosto 2021

Contenido

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS | 4 |
| 1 RESUMEN | 6 |
| 2 INTRODUCCIÓN | 7 |
| 3 JUSTIFICACIÓN | 8 |
| 4 GESTACIÓN | 11 |
| 4.1 DEFINICIÓN | 11 |
| 4.2 COMPARACIÓN ENTRE MUJERES Y RATAS HEMBRAS GESTANTES | 11 |
| 5 CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN. | 12 |
| 5.1 CAMBIOS MORFOLÓGICOS | 13 |
| 5.2 CAMBIOS EN EL SISTEMA RESPIRATORIO | 15 |
| 5.3 CAMBIOS EN EL SISTEMA NERVIOSO | 16 |
| 5.4 CAMBIOS EN EL SISTEMA RENAL | 16 |
| 6 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN CONDICIONES DE NORMOTENSIÓN. ESTUDIOS EN HUMANOS Y EN RATAS NORMOTENSAS. | 17 |
| 6.1 CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDÍACA | 18 |
| 6.2 CAMBIOS EN EL GASTO CARDÍACO | 19 |
| 6.3 CAMBIOS EN LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA | 21 |
| 6.4 CAMBIOS EN LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR | 23 |
| 7 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN CONDICIONES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA. ESTUDIOS EN HUMANOS Y EN RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS. | 25 |
| 7.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA DURANTE EL EMBARAZO. | 25 |
| 7.2 CLASIFICACIÓN | 25 |
| 7.2.1 <i>Hipertensión crónica.</i> | 25 |
| 7.2.2 <i>Hipertensión gestacional</i> | 26 |
| 7.2.3 <i>Hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta.</i> | 27 |
| 7.2.4 <i>Preeclampsia.</i> | 27 |
| 7.2.5 <i>Eclampsia</i> | 28 |
| 7.3 CAMBIOS EN FRECUENCIA CARDÍACA BAJO HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA. | 28 |
| 7.4 CAMBIOS EN EL GASTO CARDÍACO BAJO HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA. | 30 |
| 7.5 CAMBIOS EN LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA BAJO HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA. . | 32 |
| 7.6 CAMBIOS EN LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR BAJO HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA. | 34 |
| 8 REMODELACIÓN FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL TISULAR. | 37 |
| 8.1 REMODELACIÓN FISIOLÓGICA | 37 |
| 8.1.1 <i>Definición</i> | 37 |
| 8.1.2 <i>Características</i> | 37 |
| 8.2 REMODELACIÓN PATOLÓGICA. | 38 |
| 8.2.1 <i>Definición</i> | 38 |
| 8.2.2 <i>Características</i> | 38 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 9 | REMODELACIÓN FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL VASCULAR | 38 |
| 9.1 | VASCULATURA CARDÍACA..... | 40 |
| 9.2 | CAMBIOS ADAPTATIVOS Y/O FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN EN NORMO TENSIÓN DE LAS ARTERIAS UTERINAS..... | 43 |
| 9.2.1 | <i>A nivel de la capa íntima-endotelial</i> | <i>43</i> |
| 9.2.2 | <i>A nivel de la capa media-muscular.....</i> | <i>44</i> |
| 9.2.3 | <i>A nivel de la capa externa-adventicia</i> | <i>44</i> |
| 9.2.4 | <i>A nivel de la inervación vascular-irrigación vascular.....</i> | <i>44</i> |
| 9.3 | CAMBIOS ADAPTATIVOS Y/O FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN EN NORMOTENSIÓN DE LA ARTERIA AÓRTICA..... | 45 |
| 9.3.1 | <i>A nivel de la capa íntima-endotelial</i> | <i>45</i> |
| 9.3.2 | <i>A nivel de la capa media-muscular.....</i> | <i>45</i> |
| 9.3.3 | <i>A nivel de la capa externa-adventicia</i> | <i>46</i> |
| 9.4 | CAMBIOS ADAPTATIVOS Y/O FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN EN NORMOTENSIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR. | 46 |
| 9.4.1 | <i>A nivel de la capa íntima-endotelial</i> | <i>47</i> |
| 9.4.2 | <i>A nivel de la capa media-muscular.....</i> | <i>47</i> |
| 9.4.3 | <i>A nivel de la capa externa-adventicia</i> | <i>47</i> |
| 9.5 | CAMBIOS ADAPTATIVOS Y/O FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA DE LA ARTERIA UTERINA..... | 47 |
| 9.5.1 | <i>A nivel de la capa íntima-endotelial</i> | <i>47</i> |
| 9.5.2 | <i>A nivel de la capa media-muscular.....</i> | <i>48</i> |
| 9.5.3 | <i>A nivel de la capa externa-adventicia</i> | <i>48</i> |
| 9.6 | CAMBIOS ADAPTATIVOS Y/O FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA DE LA ARTERIA AÓRTICA..... | 48 |
| 9.6.1 | <i>A nivel de la capa íntima-endotelial</i> | <i>48</i> |
| 9.6.2 | <i>A nivel de la capa media-muscular.....</i> | <i>49</i> |
| 9.6.3 | <i>A nivel de la capa externa-adventicia</i> | <i>49</i> |
| 9.7 | CAMBIOS ADAPTATIVOS Y/O FISIOLÓGICOS DURANTE LA GESTACIÓN EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA DE LA ARTERIA PULMONAR..... | 49 |
| 9.7.1 | <i>A nivel de la capa íntima-endotelial</i> | <i>49</i> |
| 9.7.2 | <i>A nivel de la capa media-muscular.....</i> | <i>49</i> |
| 9.7.3 | <i>A nivel de la capa externa-adventicia</i> | <i>49</i> |
| 10 | MECANISMOS DE REMODELACIÓN VASCULAR | 53 |
| 10.1 | CAMBIOS HORMONALES DURANTE LA GESTACIÓN..... | 53 |
| 10.2 | ESTRÓGENOS | 58 |
| 11 | CONCLUSIONES..... | 63 |
| 12 | PERSPECTIVAS | 65 |
| 13 | REFERENCIAS..... | 66 |
| 14 | ANEXO | 75 |

Índice de abreviaturas

| | |
|------------------|--|
| ACh | Acetilcolina |
| ANP | Péptido natriurético auricular |
| Ang II | Angiotensina II |
| AT ₂ | Receptor de angiotensina tipo II |
| BK _{ca} | Canales de potasio activados por calcio |
| CGRP | Péptido relacionado con el gen de la calcitonina |
| CO | Monóxido de carbono |
| COX-1 | Ciclooxigenasa-1 |
| CRLR | Receptor similar de calcitonina |
| CX43 | Conexina 43 |
| E1 | Estrona |
| E2 | Estradiol |
| E3 | Estriol |
| EDHF | Factor hiperpolarizante derivado de endotelio |
| eNOS | Óxido nítrico sintasa endotelial |
| ER | Receptores de estrógenos |
| ER α | Receptor a estrógenos alfa |
| ER β | Receptor a estrógenos beta |
| ET-1 | Endotelina |
| ET-A | Receptor a endotelina tipo A |
| ET-B | Receptor a endotelina tipo B |
| FC | Frecuencia cardíaca |
| FSH | Hormona foliculoestimulante |
| GPR30/GPER | Receptor 30 acoplado a proteína G para estrógenos. |
| H ₂ S | Sulfuro de hidrógeno |
| HAS | Hipertensión arterial sistémica |
| HAP | Hipertensión arterial pulmonar |
| hCG | Gonadotropina coriónica humana |
| Lat/min | Latidos por minuto |
| MAPK | Proteína kinasa activada por mitógenos |

| | |
|------------------|--|
| MMPs | Metaloproteinasas de matriz extracelular |
| NO | Óxido nítrico |
| ONOO- | Peroxinitrito |
| PlGF | Factor de crecimiento placentario |
| PA | Presión arterial |
| PAD | Presión arterial diastólica |
| PAS | Presión arterial sistólica |
| pCO ₂ | Presión parcial de dióxido de carbono |
| PGI ₂ | Prostaciclina |
| PKC | Proteína quinasa C |
| PTHrP | Proteína relacionada con la hormona paratiroidea |
| PZ1 | Canal piezo-1 |
| RAMP1 | Proteína modificadora de la actividad del receptor 1 |
| ROS | Especies reactivas de oxígeno |
| RXFP1 | Receptor a relaxina |
| RyR | Canales de rianodina |
| SHR/SH | Rata espontáneamente hipertensa |
| TFG | Tasa de filtración glomerular |
| TGFβ | Factor de crecimiento transformante beta |
| THR | Hormona liberadora de tirotrópina |
| TIMP-2 | Inhibidor tisular de las metaloproteinasas 2(gen) |
| TNF-α | Factor de necrosis tumoral alfa |
| TXA ₂ | Tromboxano A ₂ |
| VEGF | Factor de crecimiento endotelial vascular |
| WKYR/WKY | Rata Wistar Kyoto |

1 Resumen

El embarazo es una condición fisiológica transitoria en la que se generan múltiples y diversas adaptaciones de todos los sistemas del organismo para favorecer el correcto desarrollo y formación de un ser vivo, así como el mantenimiento de un óptimo estado fisiológico a la madre. En términos generales una vez finalizada la gestación hay regresión de todos los cambios funcionales y estructurales generados, y habitualmente sin consecuencias fisiopatológicas para la madre. Es bien reconocido que los principales mediadores de estos cambios son hormonales, particularmente los estrógenos; sin embargo, los mecanismos son complejos y aún no del todo esclarecidos. Particularmente en el sistema cardiovascular se generan cambios estructurales y funcionales en la madre que incluyen aumento del gasto cardíaco (CO), aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen sistólico, con disminución de la presión arterial (PA) sistémica y pulmonar, cambios funcionales asociados particularmente a una hipertrofia ventricular fisiológica. Aunque se generan cambios en la circulación sistémica y pulmonar existe poca información en la literatura científica de los cambios funcionales y estructurales de los vasos sanguíneos arteriales, particularmente a nivel de la circulación pulmonar.

En contraparte con el embarazo normotenso, durante la gestación con hipertensión arterial crónica, y/o hipertensión arterial pulmonar preexistente, se considera una situación de riesgo para la vida de la madre, asociada con problemas en el producto como bajo peso al nacer, por lo que habitualmente el embarazo en mujeres con hipertensión arterial crónica, y/o hipertensión arterial pulmonar está contraindicado. Adicionalmente, se considera que es de alto riesgo para la morbilidad-mortalidad materno-infantil, pues además de la condición patológica preexistente se agrega que las pacientes deben llevar un tratamiento farmacológico (vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, etc.) que por sí solos incrementan este riesgo.

En la actualidad y en relación con la mayor participación de la mujer en diversas áreas de trabajo, el embarazo se está generando a una mayor edad materna, favoreciendo la coexistencia del embarazo con patologías cardiovasculares como la hipertensión arterial sistémica (HAS) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Por lo anterior, en esta revisión se presenta el estado actual de la información científica publicada en relación con los cambios funcionales y estructurales de la aorta y de la arteria pulmonar, en forma comparativa entre lo observado en mujeres y en biomodelos (específicamente en ratas), así como los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el embarazo en condiciones normales y en coexistencia con HAS y/o HAP.

2 Introducción

La gestación es un proceso fisiológico complejo caracterizado por una adaptación de todos los órganos y sistemas maternos debida las altas demandas metabólicas esenciales para el correcto desarrollo del feto, principalmente del sistema cardiovascular. Esta adaptación involucra una remodelación estructural y funcional a nivel vascular que es fisiológica y que revierte después del parto. (Stennett y cols., 2019)

En mujeres normotensas se tiene claro los efectos del embarazo en el sistema; sin embargo, durante la gestación con hipertensión arterial crónica se implican una serie de factores descritos parcialmente como un aumento de la resistencia periférica total que contribuyen a la fisiopatología. Durante décadas, se han desarrollado varios modelos experimentales de hipertensión en roedores para estudiar los mecanismos de regulación de la presión arterial con el fin de comprender mejor la causa y las consecuencias de la hipertensión arterial humana. (Leeman y cols., 2016)

La rata espontáneamente hipertensa SHR (Spontaneously Hypertensive Rat), es una de las cepas endogámicas más utilizadas como biomodelo en el estudio de la hipertensión, debido a que desarrolla la patología espontáneamente entre las 7-15 semanas de edad; así como para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) debido a que presenta los 3 síntomas centrales: hiperactividad, impulsividad y falta de atención. A partir de la tercera semana de edad la presión arterial sistólica aumenta por mecanismos que aún no están esclarecidos, y en la décima semana su presión arterial está por encima de 150 mmHg. En general, se acepta que en ratas SH hay una disfunción endotelial provocando que en arteria pulmonar se observe una vasoconstricción aumentada; en aorta una reactividad reducida frente a vasodilatadores como acetilcolina (ACh) caracterizada por un aumento del estrés oxidativo y reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) e hiperreactividad a agentes vasoconstrictores como angiotensina II y endotelina (ET-1) y en arterias uterinas una respuesta contráctil aumentada y una relajación dependiente de endotelio reducida. La remodelación alterada de la arteria uterina coincide con un flujo sanguíneo uteroplacentario deficiente afectando a la camada. (Small y cols., 2016; Kojima y cols., 1989; Zhang y cols., 2013; Barrientos y cols., 2017; Isabelle y cols., 2012)

En su control normotenso, las ratas Wistar Kyoto (WKY), clásicamente se acepta que existe una vasorrelajación aumentada. Según Takiuti y colaboradores, la sensibilidad de los anillos aórticos de las ratas preñadas debería ser mayor como consecuencia de un aumento en la liberación de óxido nítrico, por la liberación de otro factor de relajación derivado de endotelio o por una mayor sensibilidad y cantidad de receptores de muscarina para ACh; y frente a vasoconstrictores se presentará una atenuación en arterias uterinas. En la arteria aórtica existe un aumento en la vasodilatación debido a un incremento en la síntesis de vasodilatadores de células endoteliales. Cabe destacar que se han observado diferencias de comportamiento y genéticas entre las subcepas de WKY debido a los diferentes proveedores y criadores. (Mata

y cols., 2015; Zhang y cols., 2013; Takiuti y cols., 1999)

Con estos antecedentes y debido a los componentes de cada tipo de arteria que difieren de acuerdo con su función; podemos suponer que la regulación del tono vascular es diferente en las arterias pulmonares, arterias uterinas y aórticas; y que existe una influencia de otros factores para los cambios observados en ratas WK y SH gestantes.

Los modelos animales han ayudado a comprender los mecanismos de la enfermedad en los trastornos hipertensivos gestacionales. Sin embargo, a pesar de representar una preocupación médica cada vez más relevante, la investigación básica ha descuidado en gran medida los estudios de embarazos afectados por hipertensión preexistente. (Barrientos y cols., 2017)

3 Justificación

Son varios los reportes que han descrito los cambios producidos en todos los sistemas durante la gestación que son de vital importancia conocer y comprender a profundidad para poder entender la fisiopatología de los trastornos hipertensivos, los cuales son la principal causa de muerte por un origen no obstétrico en el embarazo; sin embargo, en general no existe una revisión actualizada de estos cambios, y menos con un énfasis en la comparación de los cambios vasculares durante la gestación normotensa y la gestación con hipertensión arterial crónica sistémica.

Este tema es de particular importancia debido a que los cambios demográficos recientes reportan que la edad materna al momento del parto está en aumento (pasando los 35 años), asociando una mayor presencia de enfermedades cardiovasculares debido a la edad avanzada; particularmente la hipertensión crónica. Se ha reportado que algunas mujeres experimentan una disminución de la presión arterial durante la gestación (también corroborado en biomodelos) y es esta regulación de la presión durante este estado fisiológico, que aún no se comprende completamente, la que tiene un posible efecto benéfico en mujeres con hipertensión arterial crónica activando mecanismos de remodelación fisiológica a nivel cardiovascular, disminuyendo la hipertrofia ventricular y vascular. Comprender el mecanismo involucrado en la regulación de la PA durante el embarazo normal ayudaría a delinear los cambios patológicos que ocurren durante la hipertensión arterial sistemática en el embarazo. (Barrientos y cols., 2017; Bramham y cols., 2014; Webster y cols., 2018; Lindesay y cols., 2016)

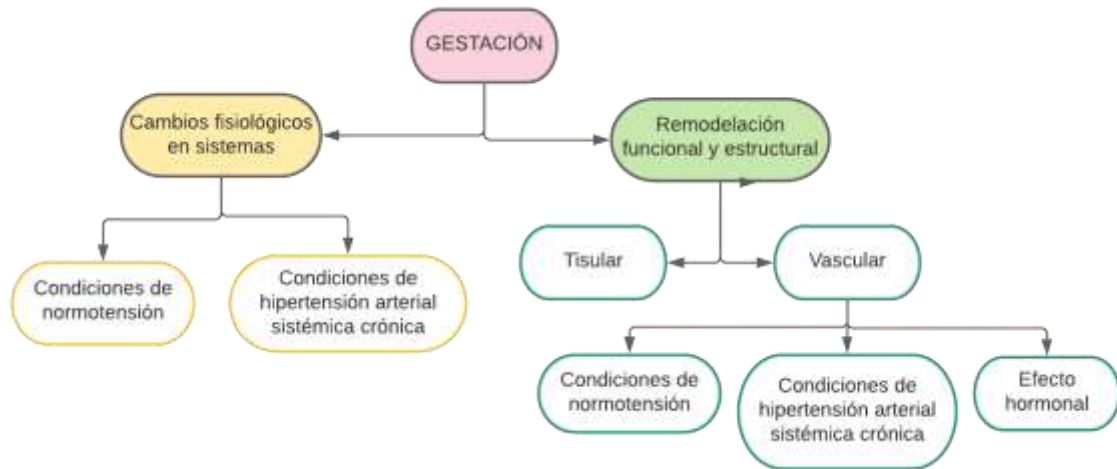
La literatura le atribuye a los estrógenos un efecto protector, ya que las mujeres tienen menor incidencia de presentar enfermedades cardiovasculares en relación con los hombres debido a una mayor producción de estrógenos durante el ciclo menstrual. Dado que en el embarazo los niveles de esta hormona aumentan su concentración hasta 10,000 veces, se asocia con

una generación de hipertrofia fisiológica que al término de la gestación se revierte (a diferencia de la hipertrofia patológica); entonces, se podría inferir que en las mujeres cuando se someten al embarazo, la liberación de estrógenos activaría mecanismos relacionados con la hipertrofia fisiológica que probablemente reducirían los cambios que conducirían a la hipertrofia patológica, caracterizada en la hipertensión crónica.

Con la actual pandemia, las mujeres embarazadas son un grupo de alto riesgo debido a las complicaciones que pueden generarse. Esto aunado a otros factores como la edad, la etnia no blanca, el índice de masa corporal, diabetes, hipertensión crónica y preeclampsia, aumentan el riesgo de presentar COVID-19 severo durante la gestación. La comunidad científica aún discute sobre si existe una transmisión vertical intrauterina del SARS-CoV-2, debido a que los exámenes patológicos muestran que los sincitiotrofoblastos a menudo se infectan con este virus, pero no siempre se detecta la transmisión al feto; sin embargo, la inflamación excesiva, la lesión vascular y una perfusión deficiente pueden provocar la pérdida del producto. Por lo que también demuestra la necesidad de entender a nivel vascular las alteraciones relacionadas con este grupo de riesgo que son las mujeres gestantes con hipertensión arterial sistémica crónica. (Tanacan y cols., 2020; Anuk y cols., 2021)

Tener a la disposición recursos que reúnan los conocimientos acumulados de los artículos científicos de los últimos años, nos ayudaría a entender en dónde nos encontramos posicionados con respecto a lo que se ha estudiado, las lagunas de conocimiento que aún faltaría por llenar para lograr dar un enfoque a futuras investigaciones en el ámbito de la fisiología cardiovascular, dando relevancia a los cambios vasculares que se generan durante la gestación tanto en remodelación fisiológica como en la remodelación patológica y, sobretodo, contestar a la pregunta ¿cuál es el rol que juegan los estrógenos durante el embarazo a nivel vascular?

La presente tesis teórica abordó los cambios fisiológicos y estructurales en todos los sistemas maternos, así como la remodelación tisular a nivel del sistema cardiovascular; la remodelación vascular a nivel sistémico y pulmonar durante la gestación normal con previa presión arterial sistémica crónica en todas las capas arteriales y efectos de los estrógenos en los vasos sanguíneos durante la gestación.



Estructura del trabajo de revisión.

El método de investigación fue mediante una revisión completa de artículos científicos, enfocada en los objetivos, antecedentes, resultados y discusión. Se seleccionaron por medio de palabras clave como <<gestación, arteria uterina, aorta, arteria pulmonar, estrógenos, ratas SH, ratas WK, hipertensión arterial sistémica crónica, remodelación vascular, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco>>; utilizando PubMed como la principal base de datos.

Este trabajo abarcó como su principal tema los cambios morfológicos vasculares maternos; esta elección se debe a que habitualmente el enfoque que se le da al tema de remodelación cardiovascular se refiere al corazón y no a la vasculatura. Aunado a esto, la mayoría de investigadores abordan solo las arterias uterinas, dejando de lado la arteria pulmonar, de la cual, la información en la literatura es insuficiente y por lo tanto en este trabajo no se muestra un completo análisis de esta arteria en particular.

4 Gestación

4.1 Definición

El embarazo es un estado en el que se han implantado productos de la concepción ubicados en el útero. Durante este tiempo, el cuerpo de la madre pasa por inmensos cambios funcionales y estructurales que involucran todos los sistemas y órganos, con la finalidad de adaptar su cuerpo al embarazo y sostener al feto en crecimiento. (Fournier y cols., 2019)

Todos estos cambios son fisiológicos y por lo tanto reversibles después de la liberación del producto.

4.2 Comparación entre mujeres y ratas hembras gestantes.

La gestación humana dura aproximadamente 280 días y se divide en tres trimestres, cada uno de los cuales está marcado por cambios embrionarios. En el 97 a 98 % de todos los embarazos humanos se desarrolla un solo feto. En ratas, el período de gestación es corto (alrededor de 22 días) y tienen un gran tamaño de camada (alrededor de 9 fetos).

La barrera placentaria es la interfaz entre la circulación materna y fetal, juega un rol fundamental para el intercambio de O₂, nutrientes y productos de desecho. Tanto en humanos como en ratas, la barrera placentaria es de tipo hemocorial, es decir, las células trofoblásticas están en contacto directo con la sangre materna y no las divide endotelio y/o epitelio. Sin embargo, en los seres humanos se le denomina hemomonocorial porque la sangre materna está en contacto directo con una sola capa de trofoblastos (sincitiotrofoblasto) en la placa del corion. En roedores, la barrera placentaria es hemotricorial con tres capas de trofoblastos: 2 de sincitiotrofoblasto y 1 de citotrofoblasto. (Marshall y cols., 2018)

Otra nomenclatura utilizada para la estructura microscópica del área de intercambio de placenta se refiere al tipo vellosa o laberíntica. La placenta humana es del tipo vellosa donde los vasos coriónicos se ramifican con pocas interconexiones. Mientras que en las ratas la estructura placentaria es de tipo laberíntica; los vasos fetales, los trofoblastos y el espacio sanguíneo materno se ramifican y están interconectados en un patrón laberíntico complejo. (Andersen y cols., 2018; Marshall y cols., 2018; Small, 2016)

| Parámetros de gestación de animales de laboratorio | | | | |
|--|------------------------------|-----------------|------------------|------------------------------|
| | Duración de gestación (días) | Número de fetos | Peso neonato (g) | Tipo de barrera placentaria. |
| Mujeres <i>homo sapiens</i> | 280 | 1 | 3183 | Velloso hemomonocorial |
| Ratas hembras <i>Rattus norvegicus</i> | 22 | 9 | 6 | Laberinto hemotricorial |

Tabla 1. Parámetros comparativos de la gestación en humanos y ratas. Modificado de Andersen, 2018.

5 Cambios fisiológicos durante la gestación.

Durante el periodo de gestación se presentan una serie de cambios dinámicos y reversibles en todos los sistemas maternos dependiendo de la etapa de embarazo, debido a alteraciones en los requisitos metabólicos que son esenciales para el correcto desarrollo del feto.

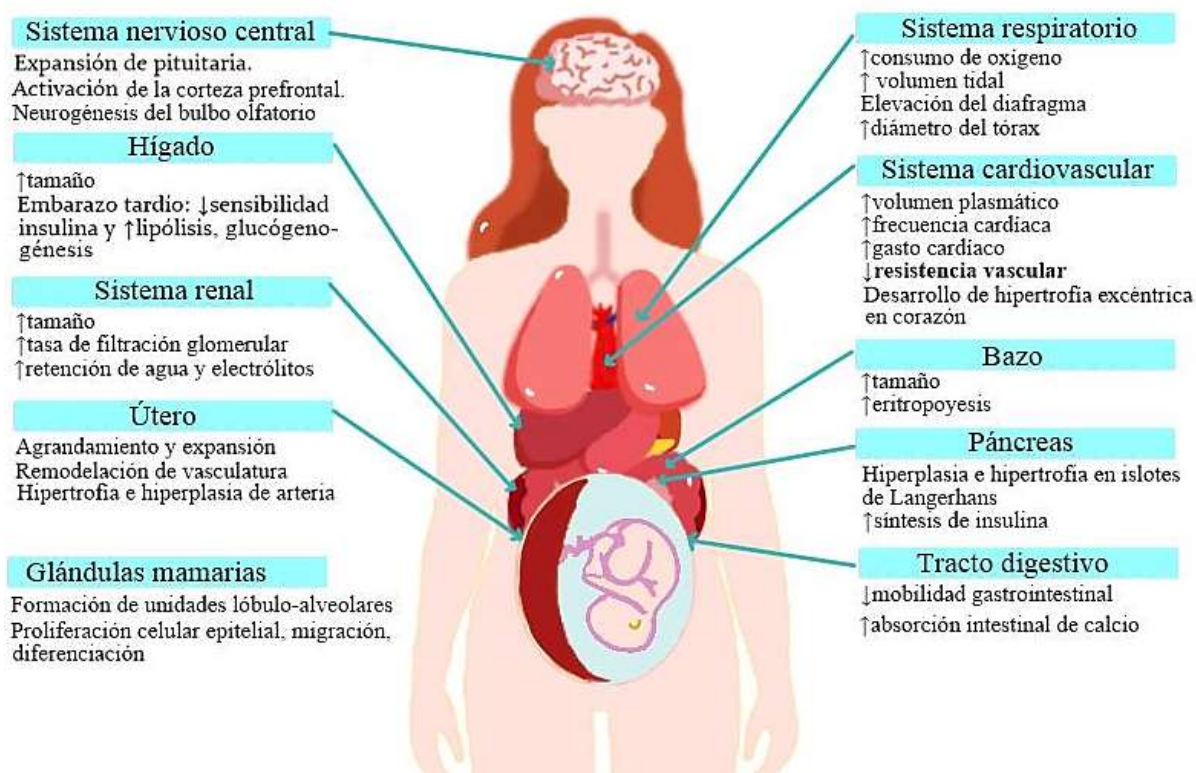


Figura 1. Principales modificaciones fisiológicas en respuesta al embarazo. (Hemnes y cols., 2015; Napso y cols., 2018; Carlin y cols., 2008; Marshall y cols., 2018)

5.1 Cambios morfológicos

Corazón: Debido a las fuerzas mecánicas del útero en crecimiento y al desplazamiento resultante del diafragma hacia arriba, se produce un desplazamiento del eje cardíaco hacia la izquierda. Se presenta una dilatación de aproximadamente 30 % y estiramiento de todas las cámaras cardíacas, la masa ventricular izquierda aumenta (un 50 %); sin embargo, la relación entre el grosor de la pared y el radio ventricular no cambia, indicando hipertrofia excéntrica en respuesta a la carga de volumen, alcanzando su punto máximo en el tercer trimestre. (Hemnes y cols., 2015; Desai y cols., 2004; Bamfo y cols., 2007; Banerjee y cols., 2017; Kim y cols., 2016)

La hipertrofia cardíaca es una respuesta compensatoria al estrés biomecánico que produce tanto cambios estructurales como funcionales en el miocardio como un incremento del grosor de la pared, en el tamaño de los cardiomiocitos y en la síntesis proteica, así como cambios en la organización de la estructura sarcomérica. Este aumento en el tamaño de los miocitos puede ser fisiológica, la cual es reversible y tiende a mantener o mejorar la función contráctil debido a la mayor demanda, se observa en individuos que realizan entrenamiento físico intenso o durante el embarazo. Se dice que es patológica cuando ocurre en el marco de distintas enfermedades cardiovasculares, se ha informado que la expresión de un conjunto de genes esta alterado y pueden utilizarse como marcadores.

Clasificación fenotípica:

- ❖ Hipertrofia concéntrica: Se presenta debido a la sobrecarga de presión. Los sarcómeros se disponen en paralelo y hay un crecimiento lateral de los cardiomiocitos. Caracterizada por engrosamiento de la pared ventricular sin aumento significativo de la cámara.
- ❖ Hipertrofia excéntrica: Se presenta debido a la sobrecarga de volumen. Los sarcómeros se disponen en serie y hay un crecimiento longitudinal de los cardiomiocitos. Caracterizada por el aumento del volumen de la cámara ventricular con un cambio proporcional en el grosor de la pared. Este tipo de hipertrofia favorece el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Además de los fenotipos estructurales y funcionales distinguibles entre la hipertrofia cardíaca fisiológica y patológica, numerosos criterios las distinguen. Estos incluyen estímulos distintos, cascadas moleculares y de señalización, aspecto metabólico y densidad / angiogénesis capilar. (Eghbali y cols., 2005; Carreño, y cols., 2006)

El embarazo se asocia con una sobrecarga de volumen cardíaco que resulta en hipertrofia cardíaca pero a diferencia del entrenamiento físico, la sobrecarga de volumen y el aumento de la frecuencia cardíaca son continuos en lugar de intermitentes. (Chung y cols., 2014)

| Cambios estructurales | | Referencias |
|--|---|---|
| Corazón | Vasculatura | |
| | Sistema vascular sistémico | Sistema vascular pulmonar |
| <p>*Hipertrofia excéntrica (relación entre el grosor de la pared y el radio ventricular no cambia).</p> <p>*Aumenta el grosor de la pared ventricular libre (9-11mm normal, aumenta a 12-13mm).</p> <p>*Masa ventricular izquierda aumenta (un 50 %).</p> <p>*Dilatación de aproximadamente 30 %. ¹</p> | <p>*Hipertrofia e hiperplasia de la capa muscular.</p> <p>Se presenta hipertrofia externa (uterina) para permitir suficiente circulación útero-placentaria.</p> <p>*Angiogénesis: Aumentando área de sección transversal y disminuye la resistencia vascular.</p> <p>*Alteraciones en metaloproteinasas de la matriz y proteínas de la matriz extracelular, incluidos el colágeno y la elastina. ²</p> | <p>*Se desconoce si los cambios informados en la vasculatura sistémica están presentes en la vasculatura pulmonar; sin embargo, se sugiere procesos similares. ³</p> |
| | | <p>¹ (Hemnes y cols., 2015; Desai y cols., 2004; Bamfo y cols., 2007; Banerjee y cols., 2017; Kim y cols., 2016).</p> <p>² (Van Drongelen y cols., 2014; Franco y cols., 2003; Iranzo y cols., 2011; Bai y cols., 2020, Alomaka, 1993; Easterling y cols., 1991; Scott y cols., 2007; Mata y cols., 2015; Staff y cols., 2020; Ren y cols., 2018; Berndt y cols., 2006; Bais y cols., 2020; Marshall, 2018; Osol y cols., 2009; Leo y cols., 2017; Mandalà y cols., 2020; Vodstrcil y cols., 2012).</p> <p>³ (Lahm y cols., 2007; Hemmes y cols., 2015; Jun y cols., 1998; Iranzo y cols., 2011; Qingyou y cols., 2004).</p> |

Tabla 2. Cambios estructurales a nivel cardiovascular durante la gestación normal.

Páncreas: se presenta hiperplasia e hipertrofia en los islotes de Langerhans por lo que las células beta se expanden. En ratas este aumento es del 50 %. A consecuencia de esto hay mayor concentración de insulina circulante.

Hígado: aumenta de tamaño en las primeras semanas. En semanas tardías habrá una disminución de la sensibilidad a insulina, aumentará de lipólisis y glucogenogénesis hepática. En roedores la respuesta a la insulina mejora a corto plazo.

Bazo: aumenta por una expansión de la pulpa roja esplénica, encargada de filtrar la sangre.

Útero grávido: Hay un agrandamiento de este (un aumento de 20 veces), se expande hacia arriba y cambia la forma del pecho.

- ❖ Estos cambios provocan una compresión de la vena cava inferior afectando el retorno venoso y la función de la bomba del VD. (Banerjee y cols., 2017)
- ❖ Dado que el útero y su contenido exigen un mayor suministro de sangre durante el embarazo, su vasculatura sufre una remodelación. Hay hipertrofia e hiperplasia de las células lisas vasculares desde el comienzo de la gestación. Un aumento en la permeabilidad y vasodilatación. (Marshall y cols., 2018; Fournier y cols., 2019)

Las costillas inferiores "se ensanchan" debido a ligamentos más flojos (influencia de la progesterona). La circunferencia torácica aumenta en un 8 %, y los diámetros transversales y anteroposterior aumentan en 2 cm. Estos cambios aumentan la excursión del pecho y dan como resultado una elevación de 5 cm del diafragma. La distensibilidad pulmonar no cambia, pero la distensibilidad de la pared torácica disminuye. (Carlin y cols, 2008)

Riñones: aumentan de longitud en aproximadamente 1 cm como resultado del aumento del volumen sanguíneo. Las pelvis renales, los cálices y los uréteres aumentan de tamaño en respuesta al aumento de los niveles de progesterona. El agrandamiento del útero también puede contribuir a los cambios hidronefróticos leves a moderados que se observan durante el embarazo, por la compresión de los uréteres en el borde pélvico, con el sistema colector del lado derecho típicamente más dilatado que el izquierdo. Por el tercer trimestre, el 80 % de las mujeres presentarán indicios de hidronefrosis. (Napso y cols., 2018; Carlin y cols., 2008)

Se forman unidades lóbulo-alveolares en las glándulas mamarias para la preparación de la lactancia. (Napso y cols., 2018)

5.2 Cambios en el sistema respiratorio

Los cambios a nivel respiratorio se presentan con el objetivo de proporcionar oxígeno debido al aumento de las demandas maternas y fetales.

La circunferencia de la pared torácica inferior aumenta y el ángulo subcostal puede aumentar de 68 ° a 100 ° o más en el primer trimestre. El diámetro del tórax aumenta un mínimo de 2 cm. Estos cambios se deben a los efectos relajantes de la hormona relaxina sobre las uniones ligamentosas de las costillas inferiores.

Hay un aumento en el consumo de oxígeno entre un 30 y 50 ml/min, dos tercios del cual se usan para cubrir necesidades maternas adicionales (principalmente los riñones) y un tercio al producto en desarrollo.

La ventilación minuto aumenta aproximadamente un 40 % en paralelo con el volumen corriente, de 7.5 L/min a 10.5 L/min. La capacidad residual funcional, que comprende el volumen de reserva residual y espiratorio (ambos caen), se reduce en aproximadamente 500

ml, pero es la caída del 20 % del volumen residual lo que aumenta aún más la ventilación alveolar. (Carlin y cols., 2008; Hemmes y cols., 2015; Napso y cols., 2018)

No está claro qué estimula la ventilación durante el embarazo. La opinión tradicional es que los niveles crecientes de progesterona impulsan el proceso, pero una hipótesis alternativa favorece el aumento de la tasa metabólica del embarazo.

La capacidad vital, que es el volumen máximo de gas expirado después de la inspiración máxima, no se altera durante el embarazo. El volumen espiratorio forzado en 1seg y la tasa de flujo espiratorio máximo son medidas indirectas de la resistencia de las vías respiratorias, es decir, la resistencia total en el árbol traqueobronquial más el trabajo realizado para expandir el pulmón y la pared torácica (distensibilidad). Ninguna medición se altera significativamente durante el embarazo, lo que probablemente se deba a los efectos aditivos de la broncodilatación y la broncoconstricción mediada por prostaglandinas, progesterona y la reducción observada en la capacidad pulmonar total.

En resumen, en mujeres sanas suele haber una compensación materna adecuada por el aumento de la demanda de oxígeno, y los aumentos del volumen corriente provocan una caída significativa de la $p\text{CO}_2$. Todo el proceso parece estar mediado por niveles crecientes de progesterona y aumentado por una disminución del volumen residual. (Carlin y cols., 2008; Hemmes y cols., 2015; Napso y cols., 2018)

5.3 Cambios en el sistema nervioso

Existe mayor activación de la corteza prefrontal y neurogénesis del bulbo olfatorio, estas estructuras son importantes para aumentar el comportamiento de la lactancia materna.

La pituitaria se expande durante el embarazo, aumentando de tamaño en un 135 %; a pesar de esto, no se produce compresión del quiasma óptico. (Carlin y cols., 2008; Napso y cols., 2018)

5.4 Cambios en el sistema renal

El flujo sanguíneo renal aumenta en un 35 a 60 %, aumentando la capacidad funcional de los riñones.

La tasa de filtración glomerular (TFG) aumenta en un 40-50 % al final del primer trimestre, alcanzando un máximo de 180 ml / min. Luego se mantiene en este nivel hasta las 36 semanas de gestación. Hay un aumento de la excreción de proteínas urinarias hasta 0.26 g/24 h, y un aclaramiento de creatinina del 25 % a las 4 semanas y del 45 % a las 9 semanas de gestación. La pérdida de glucosa a través de los riñones es normal durante el embarazo debido a este aumento de la TFG y la reducción de la reabsorción tubular distal; por lo tanto, el cribado de diabetes gestacional utilizando solo el análisis de orina no es confiable. Esta carga de glucosa aumenta el riesgo de infección. (Carlin y cols., 2008; Napso y cols., 2018)

Durante el embarazo, se desarrolla resistencia a los efectos presores de la Ang II junto con un aumento de todos los componentes del sistema renina-angiotensina. Esto da como resultado un gran aumento del volumen de agua extracelular (de 4 a 7 L) y la retención de sodio y agua, que actúa para mantener la PA. Esta retención de agua provoca una disminución del sodio plasmático de 140 a 136 mmol/L y una osmolalidad plasmática de 290 a 280 mosmol/kg.

Se desconoce el desencadenante para el inicio de los cambios discutidos anteriormente. Puede ser que una caída primaria en la resistencia vascular total conduzca a una señal de "llenado insuficiente" que estimule la retención de sodio y la expansión del plasma. Esta teoría es consistente con los cambios observados en los niveles de renina-angiotensina-aldosterona durante el embarazo en humanos y ratas, pero una propuesta alternativa involucra al ANP, el sistema nervioso simpático y el sistema osmorregulador de arginina vasopresina reajustando y sintiendo el aumento en el volumen plasmático como normal.

Las células de los islotes β sufren hiperplasia que conduce a un aumento de la secreción de insulina, que puede ser responsable de la hipoglucemia en ayunas común al comienzo del embarazo. (Carlin y cols., 2008; Napso y cols., 2018)

6 Cambios fisiológicos en el sistema cardiovascular en condiciones de normotensión. Estudios en humanos y en ratas normotensas

Los cambios hemodinámicos durante el embarazo normotenso se asocian con un aumento de la carga de volumen. (Tihonen y cols., 2007)

Volumen sanguíneo

El volumen plasmático aumenta un 10 % en la semana 7 de gestación, aumenta un 45 a 50 % formando meseta en la semana 32. Este aumento es para satisfacer las demandas de oxígeno de los órganos maternos y del crecimiento del feto, por lo que hay una adaptación del tono vascular al comienzo de la gestación.

El volumen total de glóbulos rojos en la circulación aumenta en un 18-25 % al comienzo del embarazo debido a las demandas de oxígeno, y luego desciende después del parto. El grado de este aumento es proporcional al tamaño y número de fetos. (Fukushima, 1999; Boeldt y cols., 2017; Banerjee y cols., 2017; Desai y cols., 2004)

Los glóbulos blancos aumentan en el embarazo desde el primer trimestre y se estabiliza aproximadamente a las 30 semanas de gestación gracias a la eritropoyesis selectiva de la médula.

Hay una reducción de la expresión del complejo de histocompatibilidad clase II, disminuyendo la presentación de antígenos y estimulación de células T, evitando una respuesta indeseada de los antígenos maternos hacia el feto. Se produce supresión del tipo de inmunidad proinflamatoria Th1 y un cambio a Th2, así como una reducción de células NK y IFN-gamma.

Los niveles circulantes de los factores VII, VIII, IX, X y XII, el fibrinógeno y el factor von Willibrand aumentan, el factor XI disminuye, la protrombina y el factor V permanecen sin cambios. (Carlin y cols., 2008; Napso y cols., 2018)

Entre los cambios más significativos en el sistema cardiovascular se presenta:

6.1 Cambios en la frecuencia cardíaca.

Humanos

Se presenta un aumento dentro de un rango de 10-15 lat/min (Carlin y cols., 2018)

El grupo de Ayala en 1997 cuantificó un patrón predecible de presión arterial y frecuencia cardíaca en 71 mujeres gestantes normotensas; su metodología fue medir cada 30 minutos durante el día y cada hora durante la noche en un periodo de 48 horas al momento de reclutarlas. Posterior a eso, tomaron la presión cada 4 semanas hasta el parto. Entre los resultados que este grupo de investigadores obtuvo; la frecuencia cardíaca aumenta levemente hasta el final del segundo trimestre y se mantiene estable a partir de entonces. (Ayala y cols., 1997)

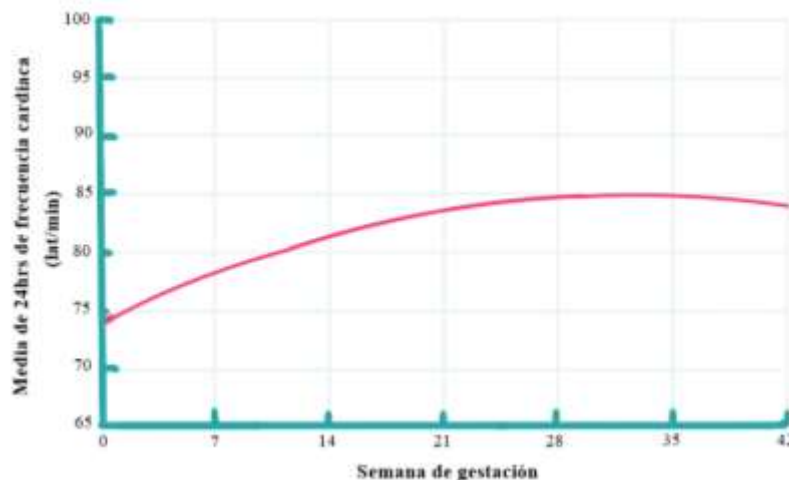


Figura 2. Variación de la media de 24 horas de FC monitorizada ambulatoria en mujeres embarazadas normotensas (503 series). Modificado de Ayala y cols., 1997.

En un estudio del año 2020, Orabona y colaboradores reportaron, en una n de 30 mujeres embarazadas, resultados similares; al primer trimestre 76 ± 8 lat/min, al segundo trimestre 80 ± 9 lat/min y en el tercer trimestre 86 ± 12 lat/min. Esta tendencia de aumento progresivo durante el segundo trimestre hasta alcanzar la máxima en el tercer trimestre, (representando un 20 % a 25 % con respecto al valor inicial) ha sido ampliamente reportada. (Orabona y cols., 2020; Desai y cols., 2004; Bamfo y cols., 2007; Golińska-Grzybała y cols., 2018)

Cabe resaltar que en los embarazos gemelares hay mayores cambios hemodinámicos y por ende los valores de la frecuencia cardíaca son más altos en comparación con los embarazos únicos (85 frente a 100 lat/min en el tercer trimestre). (Sima y cols., 2021)

Ratas

La frecuencia cardíaca tiene un aumento en la primera semana y posteriormente disminuye, pero este cambio no es considerable. Al final de la gestación los valores tienden a aumentar en ratas Wistar Kyoto. (Iacono y cols., 2009; Slangen y cols., 1997)

| Variables | Wistar Kyoto-nulípara. n=8 | Wistar Kyoto-Gestante. n=8 |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Frecuencia cardíaca (latidos por minutos) | | |
| Día 0 | 315.6 ± 5.6 | 340 ± 2.7 |
| Día 6 | 335.6 ± 5.5 | 370 ± 3.9 |
| Día 14 | 310 ± 8.5 | 339 ± 6.5 |
| Día 20 | 342.5 ± 7.4 | 354.4 ± 2.8 |

Tabla 3. Comparación de frecuencia cardíaca entre WK gestantes y nulíparas. Modificado de Iacono y cols., 2009.

Estos resultados concuerdan con anteriores estudios. Gilson y colaboradores en 1992 reportaron una frecuencia cardíaca de 356 lat/min (día 7), posteriormente incrementó a 387 lat/min (día 13) y finalmente reportaron 404 lat/min (día 18). (Gilson y cols., 1992)

6.2 Cambios en el gasto cardíaco

Humanos

Según lo reportado en la literatura el gasto cardíaco (CO), que es el volumen de sangre eyectado por el ventrículo en 1 minuto; aumenta a partir de la semana 5 de gestación (4.88 L/min), alcanzando la meseta a las 32 semanas (7,21 L/min), incrementa al inicio del parto ya que cada contracción expulsa entre 300 a 500 ml de sangre a la circulación materna aumentando el retorno venoso y un 30 % de CO. Con posterioridad disminuye rápidamente en un 28 %, alcanzando valores normales a las 24 semanas después del parto. (Carlin y cols., 2008; Chung y cols., 2014; Elkayam y cols., 2016; Bamfo y cols., 2007; Vinayagam y cols., 2018; Bosio, 1999)

En un estudio de 35 mujeres se observó un aumento predominante en la segunda mitad del embarazo, alcanzando su punto máximo a término. Utilizando el valor posparto como control, se calculó que este aumento fue de 46 %. Este resultado se debió a un aumento de 15 % en la FC y un 24 % en el volumen sistólico. (Desai y cols., 2004)

| | Semana 14-16 | Semana 20-23 | Semana 24-27 | Semana 28-31 | Semana 32-36 | Semana 37-término |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| Gasto cardíaco (L/min) | 4.96 ± 0.5 | 5.60 ± 0.8 | 5.94 ± 0.9 | 6.18 ± 0.9 | 6.42 ± 0.9 | 6.94 ± 1.8 |
| Volumen sistólico (ml) | 66 ± 11 | 74 ± 11 | 75 ± 11 | 77 ± 11 | 80 ± 13 | 87 ± 17 |

Tabla 4. Cambios hemodinámicos en el gasto cardíaco y el volumen sistólico durante el embarazo normal. Modificado de Desai y cols., 2004.

Estos datos, como muchos otros, confirman lo que se ha descrito hasta la actualidad. También el aumento del gasto cardíaco puede ser incluso mayor en embarazos múltiples, con aumentos del 50 %. (Sima y cols., 2021)

El incremento en el CO se debe a que existe una mayor perfusión debido a la alta demanda, por lo que hay un aumento en el retorno venoso y subsecuentemente en el gasto cardíaco. Se ha especulado que este aumento temprano es impulsado por la regulación al alza del sistema renina-angiotensina y una asociación débil con el área de superficie corporal. (Stott y cols., 2017)

Ratas

El gasto cardíaco aumenta en la cepa WK; para los días 12 y 18 se ha reportado un aumento en un 20 y 29 %, respectivamente, por encima del valor inicial y en un 25 y 40 %, por encima en comparación del grupo control nulípara. (Slangen y cols., 1996)

| | Día 4 | Día 6 | Día 8 | Día 10 | Día 12 | Día 18 |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Gasto cardíaco (ml/min) | 71 ± 7 | 71 ± 12 | 77 ± 11 | 81 ± 12 | 85 ± 15 | 91 ± 13 |
| Volumen sistólico (µl) | 176 ± 16 | 178 ± 32 | 194 ± 27 | 212 ± 30 | 225 ± 33 | 237 ± 41 |

Tabla 5. Variables cardiovasculares en el embarazo. Modificado de Slangen y cols., 1996

Otro estudio registró un gasto cardíaco de 71 ml/min (día 7), posteriormente 78 ml/min (día 13) y su último registro fue en el día 18 con 94 ml/min. (Gilson y cols., 1992)

El aumento de CO al comienzo del embarazo es el resultado de un aumento selectivo del volumen sistólico y se acompaña de un incremento del rendimiento del miocardio. (Slangen y cols., 1996)

6.3 Cambios en la presión arterial sistémica

Humanos

La presión arterial, que es la fuerza ejercida por la sangre en las paredes arteriales, disminuye de manera constante aproximadamente 10 % a las 7–8 semanas de gestación llegando a su pico más bajo entre la semana 16 y 20. Posteriormente aumenta volviendo a los valores previos al embarazo en la mitad del tercer trimestre. Este cambio resulta de una disminución en la resistencia vascular sistémica debido a la reducción del tono vascular. (Tihonen y cols., 2007; Elkayam y cols., 2016; Carlin y cols., 2008; Desai y cols., 2004; Berkane y cols., 2017; Vinayagam y cols., 2018)

Un ejemplo de un estudio donde se muestra este dato ampliamente reportado, es el realizado por Ayala y colaboradores con la medición de los cambios hemodinámicos en 71 mujeres embarazadas normotensas.

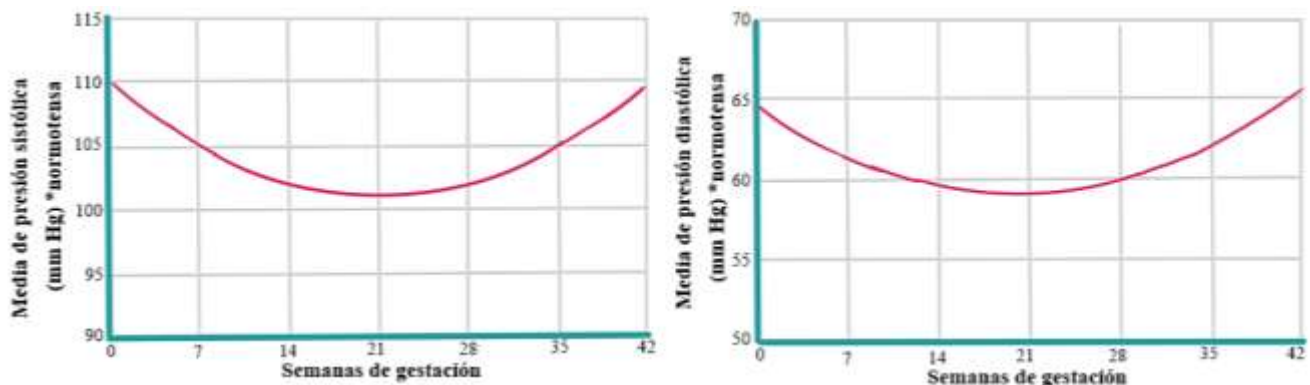


Figura 3. Variación de la media de 24 horas de la presión arterial diastólica y sistólica monitorizada ambulatoriamente en mujeres embarazadas normotensas (503 series). Modificado de Ayala y cols., 1997.

También Golińska-Grzybała y colaboradores reportaron una disminución de la presión arterial, de 118/77 mmHg a las 10-14 semanas se redujo a 116/11 mmHg entre las 25-30 semanas. (Golińska-Grzybała y cols., 2018)

Esto puede explicarse gracias a los estrógenos que reducen la PA a través de la vasodilatación, pero también por una disminución en PIGF junto con un aumento en la

relación SFlt1 (tirosina quinasa 1 antiangiogénica soluble similar a fms)/PIGF. (Berkane y cols., 2017)

Ratas

En algunos artículos se describe que la presión arterial no cambió significativamente durante el embarazo, y otros reportan hasta una disminución del 15 %.(Ognibene y cols., 2012 y Iacono y cols., 2009; Small y cols., 2016; Peraçoli y cols., 2011; Gilson y cols., 1992; Slangen y cols., 1997)

| Grupo | Día 1 | Día 7 | Día 14 | Día 20 |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Wistar Kyoto- nulípara | 137 ± 1.9 | 132 ± 1.5 | 125 ± 2.7 | 128 ± 3 |
| Wistar Kyoto- gestación | 131 ± 2.3 | 124 ± 3.7 | 126 ± 2.6 | 110 ± 2.7 |

Tabla 6. Presión arterial entre WK gestantes y nulíparas. Modificado de Ognibene y cols., 2012.

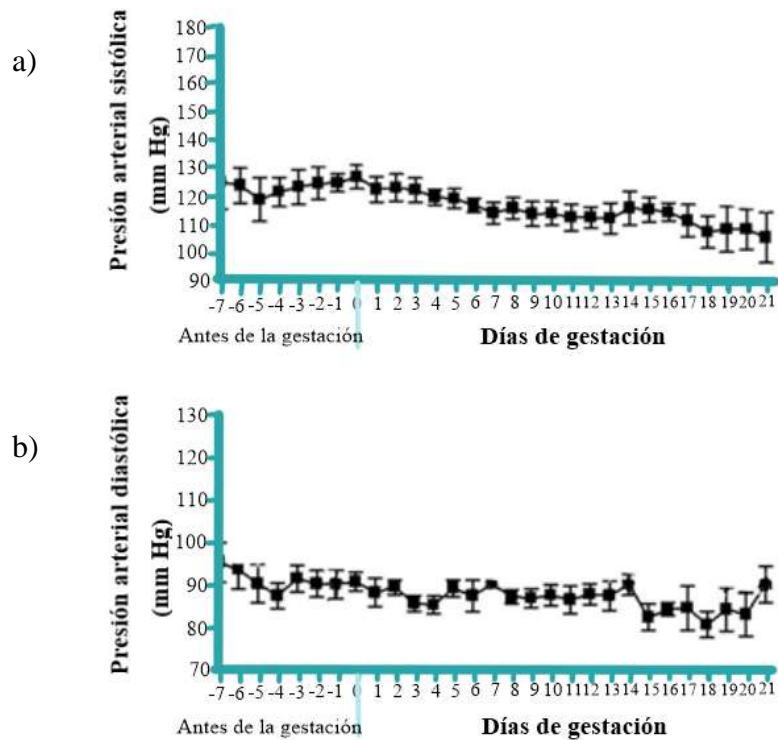


Figura 4. Presión arterial sistólica (PAS) (A) y diastólica (PAD) (B) en ratas Wistar Kyoto. Modificado de Small y cols., 2016.

La explicación de la caída de la presión arterial que se produce en ratas preñadas no está clara. Se han planteado varias hipótesis, como el número de fetos, efectos de algunas sustancias hipotensoras en la placenta, el efecto del sistema angiotensina-renina y la actividad del factor relajante derivado del endotelio. (Peraçoli y cols., 2011)

6.4 Cambios en la presión arterial pulmonar

Humanos

Durante el embarazo normotenso, la vasculatura pulmonar se dilata por efectos hormonales y reclutamiento de vasos, reduciendo la resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, la presión arterial pulmonar media global permanece sin cambios debido al aumento del gasto cardíaco.

Los estudios en un pequeño número de sujetos normales, han sugerido que la presión arterial pulmonar media no cambia durante el embarazo (13.4 mmHg en la semana 5, a 14.5 mmHg para la semana 32). (Robson y cols., 1991)

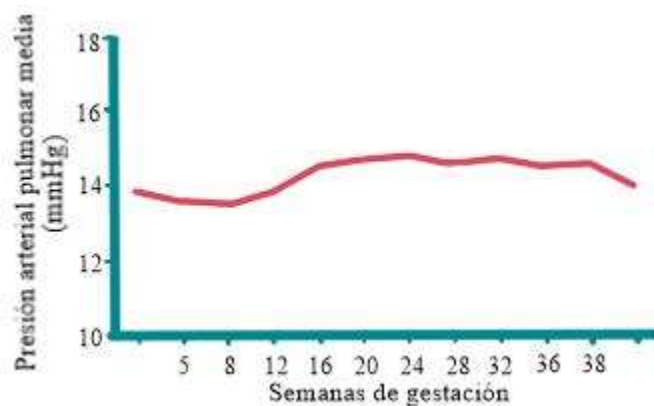


Figura 5. Presión arterial media pulmonar durante el periodo de gestación.
Modificado de Robson y colaboradores, 1991

Aunque en el estudio de Sharma y colaboradores reportaron un flujo sanguíneo aumentado (28- 30 % en el segundo trimestre, llegando a 46 % en el tercero), la presión arterial pulmonar permanece sin cambios debido a la caída de la resistencia vascular pulmonar (del 13 al 17.5 %). Al final del puerperio, la hemodinámica pulmonar mostró una fuerte tendencia a volver a los niveles basales en todos los casos. También se logró observar que a mayor edad de las mujeres gestantes, mayor es su presión pulmonar. (Robson y cols., 1991; Sharma y cols., 2016)

| Cambios hemodinámicos pulmonares durante la gestación normotensa | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Mujeres embarazadas de 18-25 años | Mujeres embarazadas de 33-40 años |
| Primer trimestre | 18.4/10.2 mmHg | 20/11.2 mmHg |
| Segundo trimestre | 19.2/10.4 mmHg | 20/10.9 mmHg |
| Tercer trimestre | 19.3/10.4 mmHg | 20.1/10.9 mmHg |

Tabla 7. Cambios hemodinámicos pulmonares durante la gestación en dos grupos de edades distintas. Modificado de Sharma y cols., 2006.

Esto es consistente con la capacidad conocida del lecho vascular pulmonar para absorber altas tasas de flujo sin cambios de presión; pueden producirse aumentos del flujo sanguíneo de hasta cuatro veces lo normal sin un aumento de la presión. Esto solo se puede hacer disminuyendo la resistencia al flujo y mediante la dilatación del lecho vascular pulmonar. (Sharma y cols., 2016)

En ambos estudios se reportó un aumento en la presión arterial pulmonar; sin embargo, estos cambios no son estadísticamente significativos.

Ratas

Aún no se han descrito en la literatura.

Resumen de los cambios hemodinámicos en el embarazo normal

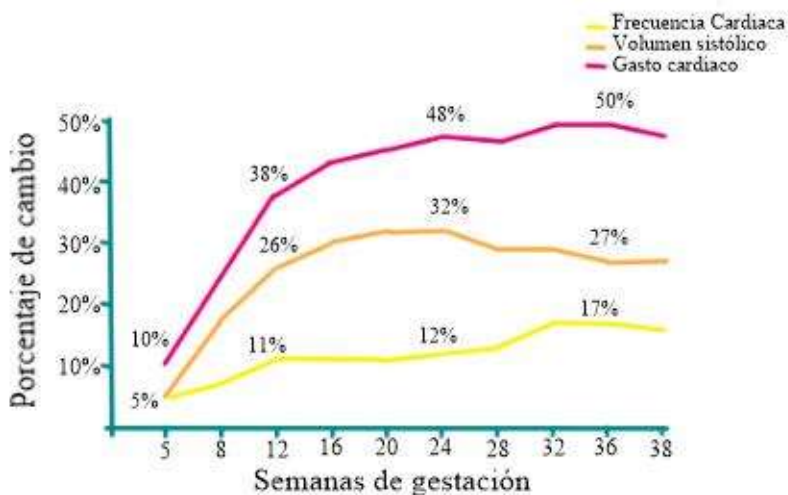


Figura 6. Cambios hemodinámicos durante el embarazo normotenso presentados en porcentaje. Modificado de Elkayam y cols., 2016.

Se ha descrito que la razón por la que un aumento gestacional en el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco no aumentan la presión arterial, es dada por la disminución general de la resistencia vascular. (Boeldt y cols., 2017)

7 Cambios fisiológicos en el sistema cardiovascular en condiciones de hipertensión arterial sistémica crónica. Estudios en humanos y en ratas espontáneamente hipertensas.

7.1 Hipertensión arterial sistémica durante el embarazo.

Antes de definir a la hipertensión arterial se deben tener presentes algunos conceptos básicos: La *presión arterial* es la fuerza ejercida por la sangre contra las paredes de las arterias, se expresa comúnmente como la proporción de la *presión arterial sistólica* (presión que ejerce la sangre cuando el corazón se contrae) y la *presión arterial diastólica* (presión cuando el corazón se relaja).

La *hipertensión arterial* es caracterizada por una presión persistentemente alta en arterias sistémicas. Su etiología es de naturaleza multifactorial, y aún se desconoce esta interacción que contribuye al desarrollo de la hipertensión. La edad, el consumo excesivo de sodio, la ingesta insuficiente de potasio en la dieta, el sobrepeso y la obesidad, la ingesta de alcohol, la inactividad, la predisposición genética o el entorno intrauterino adverso (como la hipertensión gestacional o la preeclampsia), tienen asociaciones pequeñas pero definitivas para aumentar la presión arterial. (Martinez-Quinones y cols., 2018; Leeman y cols., 2016; Kattah y cols., 2013)

7.2 Clasificación.

Durante el transcurso del embarazo se llegan a presentar complicaciones, y una de las más frecuentes son los trastornos hipertensivos que representan un gran riesgo debido a su alta morbilidad y mortalidad, además de que un manejo farmacológico afectaría simultáneamente a la madre y al feto.

En la literatura las clasifican en 4 categorías: hipertensión gestacional, preeclampsia-eclampsia, hipertensión crónica e hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta.

7.2.1 Hipertensión crónica.

Se presenta antes del embarazo o antes de la semana 20. Entre los signos clínicos se encuentra una presión $\geq 140/90$ mmHg en dos ocasiones con al menos 4 a 6 horas de diferencia. (Kattah y cols., 2013; Seely y cols., 2014)

- ❖ La incidencia de este trastorno es mayor en mujeres mayores, obesas o de raza negra.

- ❖ El tratamiento farmacológico está reservado para mujeres con presión arterial persistentemente mayor a 150/100 mmHg. (Leean y cols., 2016)
- ❖ La masa del ventrículo izquierdo aumenta significativamente en comparación de las mujeres embarazadas normotensas, así como de la aurícula izquierda. (Castleman y cols., 2016)

Si bien muchas de las mujeres con hipertensión crónica evolucionan bien, el riesgo de resultados adversos maternos y perinatales aumenta drásticamente en comparación con la población general embarazada. Aunque algunas mujeres experimentan una disminución de PA durante la gestación, el riesgo de preeclampsia superpuesta aumenta de 3 a 5 veces, amplificando el riesgo de resultados adversos. (Malha y cols., 2018; Seely y cols., 2014; Barrientos y cols., 2017)

| |
|---|
| Efectos adversos del embarazo para mujeres con hipertensión crónica |
| Preeclampsia superpuesta |
| Entrega prematura (< 37 semanas) |
| Restricción de crecimiento fetal. |
| Peso al nacer < 2500 gr |
| Desprendimiento de placenta |
| Muerte perinatal |

Tabla 8. Efectos adversos del embarazo para mujeres con hipertensión crónica. Modificado de Bramham y cols., 2014; Webster y cols., 2018; Seely y cols., 2014.

Tanto el aumento de la resistencia vascular materna y la disminución de la distensibilidad vascular asociados a esta patología provocan una mala adaptación a las demandas fisiológicas del embarazo (Webster y cols., 2018). Sin embargo, los mecanismos involucrados en estos resultados del embarazo en mujeres con hipertensión crónica son poco conocidos.

7.2.2 Hipertensión gestacional

Se presenta una PA \geq 140/90 mmHg por primera vez después de la semana 20 de gestación en una mujer normotensa. No presentan proteinuria u otros criterios para la preeclampsia. (Seely y cols., 2014)

Aproximadamente el 50 % de las mujeres diagnosticadas con hipertensión gestacional entre las 24 y 35 semanas de gestación desarrollan preeclampsia. Si una mujer tiene hipertensión gestacional que no se resuelve después del parto, existe la posibilidad de que posteriormente se le diagnostique hipertensión crónica. (Leeman y cols., 2016; Kattah y cols., 2013)

7.2.3 Hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta.

Hasta el 30 % de las mujeres con hipertensión crónica desarrollan preeclampsia. Puede ser difícil diagnosticarla debido a que la presión se encuentra elevada por la hipertensión crónica; sin embargo, se debe considerar si hay un incremento consistente de PA durante el embarazo y si se presenta proteinuria por primera vez durante el tercer trimestre, u otros síntomas de preeclampsia después de la semana 20. (Seely y cols., 2014; Malha y cols., 2018)

7.2.4 Preeclampsia

Se presenta una presión arterial mayor a 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación y se caracteriza por una disminución insuficiente de la resistencia vascular uterina (final del embarazo). (Seely y cols., 2014; Boeldt y cols., 2017)

- ❖ Existe preeclampsia de inicio temprano/tipo 1 (antes de las 34 semanas) e inicio tardío/tipo 2.
- ❖ Entre los signos clínicos la placenta presenta: exceso de necrosis celular, depósitos fibrinoides, trombosis vascular, aterosclerosis aguda en paredes vasculares.
- ❖ Los factores de riesgo incluyen el primer embarazo, embarazos múltiples, obesidad, diabetes mellitus pregestacional, antecedentes de hipertensión crónica y antecedentes familiares de madres con preeclampsia.
- ❖ La causa es poco conocida. Los factores inmunológicos y genéticos pueden conducir a una disfunción endotelial sistémica, y las anomalías en la circulación pueden provocar hipoperfusión, hipoxemia e isquemia de la placenta. (Leeman y cols., 2016; Berkane y cols., 2017)

Cambios fisiológicos y estructurales reportados en preeclampsia

Hay una remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo a las 20-30 semanas. (Castleman y cols., 2016)

- ❖ Disfunción endotelial.
 - ▶ La angiogénesis y vasodilatación en respuesta a estímulos (disminución de tensión O_2 , estrés mecánico) no son suficientes.
 - ▶ Hay un estallido reducido Ca^{2+} en paralelo con una producción reducida de NO. (Boeldt y cols., 2017; Berkane y cols., 2017)
- ❖ Vasodilatadores

- ▶ Hay una disminución en la biodisponibilidad de NO. Incluso puede bajar aumentando la expresión de eNOS, debido al aumento de la expresión de arginasa y dimetilarginina asimétrica el inicio de la enfermedad.
- ▶ PGI₂ se reduce por dos causas: 1) la prostaciclina sintasa depende de un aumento de calcio intracelular pero la señalización de Ca²⁺ ese encuentra alterada en preeclampsia. 2) el estrés oxidativo aumentado inhibe la prostaciclina sintasa, reduciendo la producción de PGI₂.
- ▶ La vasorrelajación mediada por EDHF (Factor hiperpolarizante derivado del endotelio) se reduce en preeclampsia.

❖ Esteroides sexuales

[E2]

- ▶ Concentraciones a nivel plasmático y en tejido placentario bajas al momento del parto, lo que puede hacer más lenta la angiogénesis y vasculogénesis; conduciendo a un mal desarrollo placentario e intercambio materno-fetales insuficientes. (Boeldt y cols., 2017; Berkane y cols., 2017)

7.2.5 Eclampsia

Es una emergencia potencialmente mortal y pueden ocurrir antes del parto (53 %), intraparto (19 %) o posparto (28 %). La eclampsia puede ocurrir en ausencia de hipertensión gestacional o preeclampsia en hasta el 20 % de los casos. Puede estar precedida por síntomas del sistema nervioso central como dolor de cabeza (80 %) y cambios visuales (45 %); sin embargo, las convulsiones pueden ocurrir sin otras características graves de preeclampsia y con una presión arterial normal. La eclampsia se diagnostica cuando se producen convulsiones. (Leeman y cols., 2016; Kattah y cols., 2013)

Los trastornos hipertensivos en el embarazo traen dificultades a corto plazo en la madre, como las complicaciones cerebrovasculares, que incluyen hemorragia cerebral y convulsiones, insuficiencia renal y complicaciones cardiovasculares, así como el edema pulmonar. Las mujeres diagnosticadas deben tener un plan integral de atención, que incluye asesoramiento prenatal, visitas frecuentes durante el embarazo, parto oportuno, atención y control intraparto adecuados y seguimiento posparto. La Guía de Hipertensión ACC / AHA del 2017 recomienda que las mujeres con hipertensión que quedan embarazadas o que planean quedar embarazadas, deben pasar a metildopa, nifedipina y / o labetalol durante el embarazo. (Leeman y cols., 2016; Kattah y cols., 2013)

7.3 Cambios en frecuencia cardíaca bajo hipertensión arterial sistémica crónica.

Humanos

En un estudio realizado a 298 mujeres con hipertensión crónica e hipertensión gestacional se usó un monitor de gasto cardíaco ultrasónico no invasivo para realizar un perfil hemodinámico. Se informó un aumento de la FC tanto en mujeres con hipertensión gestacional como en mujeres con hipertensión crónica (83 lat/min y 89 lat/min respectivamente), similar a lo reportado anteriormente por otros grupos de investigadores. (Kalafat y cols., 2020; Webster y cols., 2018)

Una curva realizada por Tihtonen y colaboradores, nos demuestra que este aumento en FC se presenta en ambos grupos, tanto en embarazos normotensos (n = 30 mujeres) como en los crónicos hipertensos (n = 20 mujeres); la diferencia radica en que hay un mayor número de latidos (aproximadamente de 10 lat/min más, en su punto más alto) en los casos de hipertensión. (Tihtonen y cols., 2007)

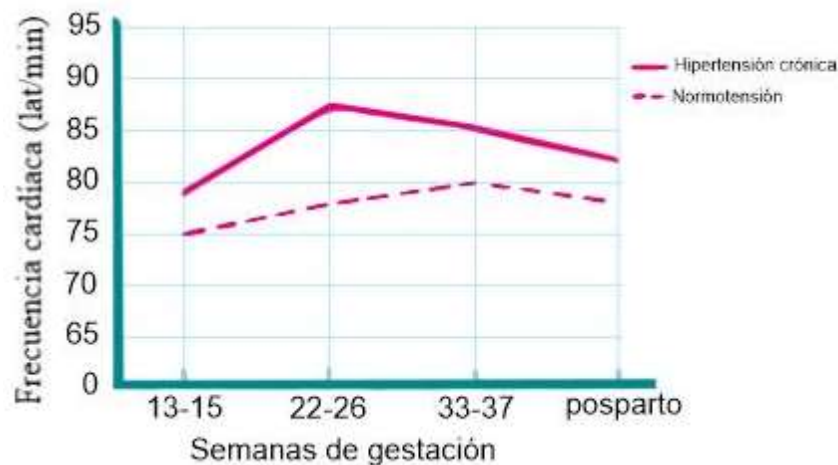


Figura 7. Frecuencia cardíaca en mujeres embarazadas con hipertensión crónica y su control normotenso. Modificado de Tihtonen y cols., 2007.

Ratas

En un estudio realizado por Iacono y colaboradores investigaron los mecanismos de normalización de la presión arterial y en ratas espontáneamente hipertensas. Midieron por método no invasivo tail-cuff la frecuencia cardíaca y presión arterial en cepas WK y SH gestantes así como nulíparas. (Iacono y cols., 2009)

Se observa un aumento en FC en WK gestante en comparación de su control nulípara, pero van disminuyendo en los últimos días; mientras que en SHR-P se mostró una disminución significativa de la FC tanto en los días 14 como en los 20 al final del parto.

| Variables | Wistar Kyoto- nulípara | Wistar Kyoto- gestación | SHR- nulípara | SHR- gestación |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| Peso corporal ganado (g) | 10.8 ± 5.4 | 62.5 ± 1.4 | 11.7 ± 1.7 | 81.67 ± 1.7 |
| Frecuencia cardíaca (lat/min) | | | | |
| Día 0 | 315.6 ± 5.6 | 340 ± 2.7 | 467.5 ± 13.2 | 433.8 ± 9.6 |
| Día 6 | 335.6 ± 5.5 | 370 ± 3.9 | 483 ± 5.3 | 454 ± 16.9 |
| Día 14 | 310 ± 8.5 | 339 ± 6.5 | 483 ± 6.1 | 393.6 ± 9.4 |
| Día 20 | 342.5 ± 7.4 | 354.4 ± 2.8 | 466.3 ± 7.1 | 370.6 ± 5.7 |

Tabla 9. Comparación de frecuencias cardíacas entre WK-SH gestantes y nulíparas. Modificado de Iacono y cols , 2009.

7.4 Cambios en el gasto cardíaco bajo hipertensión arterial sistémica crónica.

Humanos

El gasto cardíaco está aumentado en presencia de hipertensión gestacional; sin embargo, el grupo de investigadores de Kalafat en 2020 no encontró diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de hipertensión crónica. (6.33 L/min y 6.24 L/min respectivamente)

Sin embargo, Bosio en 1999 ilustraron un aumento temprano desde las primeras 10 semanas.

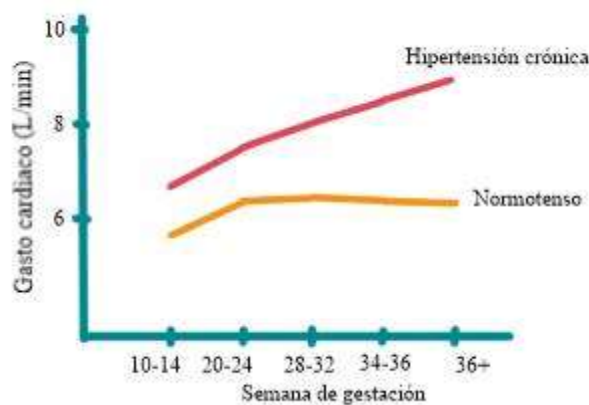


Figura 8. Cambio del gasto cardíaco (L/min) durante el periodo de gestación en mujeres con hipertensión arterial crónica vs mujeres normotensas. Modificado de Bosio, 1999.

A pesar de este estado hemodinámico exagerado, este grupo de investigadores reportaron que las mujeres con hipertensión crónica no tuvieron complicaciones médicas u obstétricas significativas. (Bosio, 1999)

También se ha reportado que las mujeres hipertensas con bajo gasto cardíaco y/o incremento de la resistencia vascular sistémica tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia más temprano. (Kalafat y cols., 2020)

Ratas

Los estudios *in vivo* han demostrado que, en las primeras etapas de la hipertensión, los SHR tienen un gasto cardíaco aumentado con una resistencia periférica total normal. A medida que la SHR progresa hacia el estado de hipertensión establecido, el gasto cardíaco vuelve a la normalidad y los vasos sanguíneos hipertrofiados producen un aumento en la resistencia periférica total. (Doggrell y cols., 1998; Ahoka y cols., 1990)

En un estudio se registró un aumento del gasto cardíaco (ml / min) del 19 % (debido a un aumento del 10 % en la frecuencia cardíaca y un aumento del 8 % en el volumen sistólico) en ratas SH nulíparas y en su grupo SH gestante el gasto cardíaco aumentó con el embarazo (29 %), debido a los aumentos de frecuencia cardíaca y volumen sistólico iguales. (Lundgren y cols., 1979)

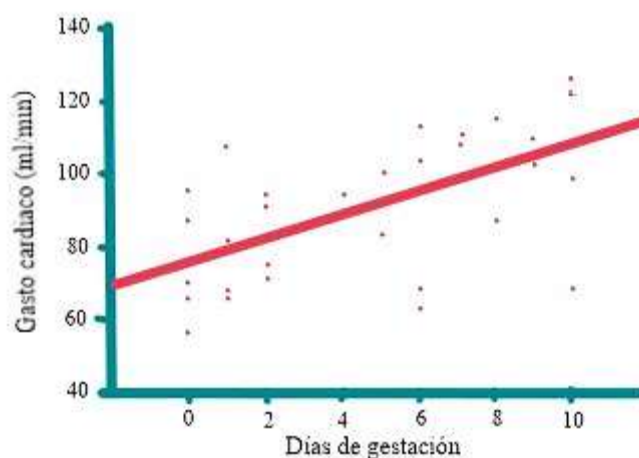


Figura 9. Cambios en el gasto cardíaco en ratas SH gestantes durante la gestación. Modificado de Ahoka y cols., 1990.

7.5 Cambios en la presión arterial sistémica bajo hipertensión arterial sistémica crónica.

Humanos

Desde hace décadas se ha llevado a cabo seguimientos de presión arterial en mujeres con hipertensión arterial crónica, hipertensión gestacional y preeclampsia. Un ejemplo de ello es el estudio de 1997 de Ayala y colaboradores; registraron que la PA se mantiene estable durante la primera mitad del embarazo y luego aumenta continuamente hasta el parto en embarazadas con hipertensión gestacional o preeclampsia. (Ayala y cols., 1997)

En otro artículo enfocado exclusivamente en mujeres embarazadas con hipertensión arterial crónica, se registraron los datos hemodinámicos de 97 mujeres que a lo largo de las semanas presentan una disminución de la PA a lo largo de la gestación en comparación al aumento observado en mujeres embarazadas con hipertensión arterial crónica que desarrollan preeclampsia superpuesta. (Webster y cols., 2018)

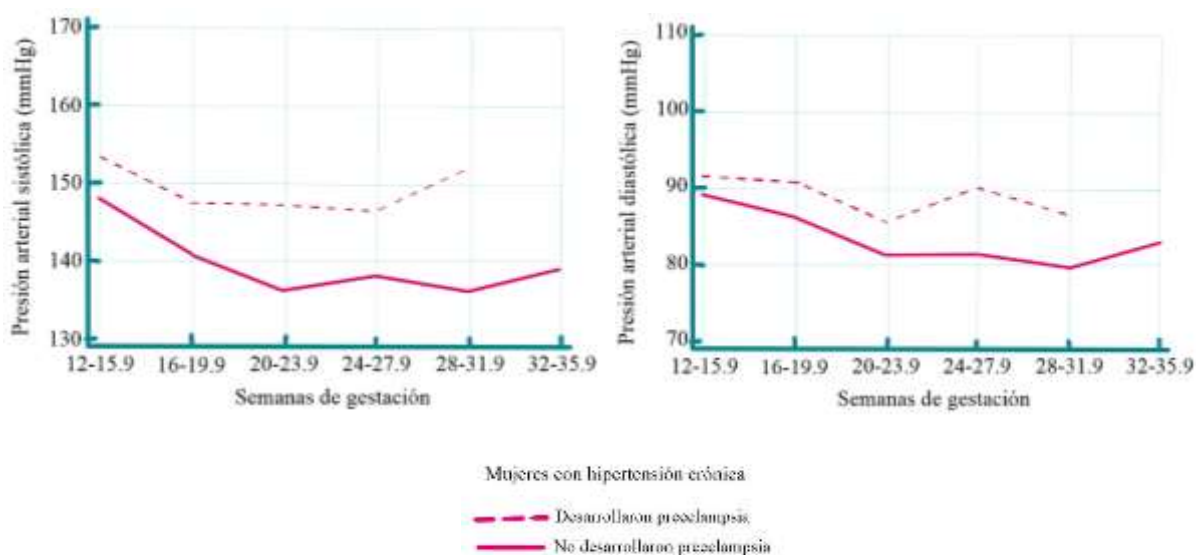


Figura 10. Presión arterial en mujeres embarazadas con hipertensión crónica que desarrollaron preeclampsia superpuesta (---) en comparación con las que no desarrollaron (—). Modificado de Webster y cols., 2018.

El valor más bajo de la PA, en el grupo de nuestro interés de mujeres gestantes con hipertensión crónica que no desarrollaron preeclampsia, se presenta entre las semanas 20-23 (pasa de 149/89 mmHg de valor inicial, a 137/81 mmHg) para un posterior ascenso de estos valores hacia la semana 35 (139/82 mmHg). Se han reportado resultados similares como en el grupo de Tihtonen y colaboradores, que con una n menor (20 mujeres embarazadas con hipertensión crónica) informaron una curva similar; con una disminución paulatina y un posterior aumento para antes del parto. (Tihtonen y cols., 2007; Webster y cols., 2018)

También, se han obtenido datos específicos de la presión arterial aórtica en mujeres gestantes con hipertensión arterial crónica, y se ha comprobado el mismo patrón.

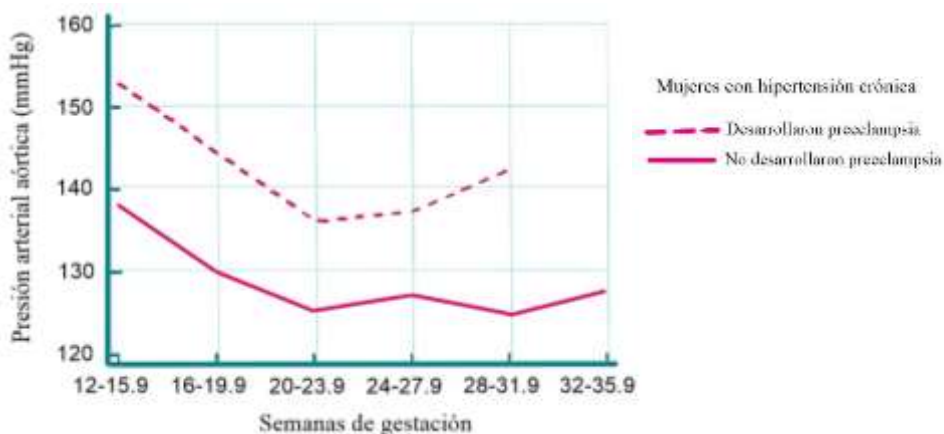


Figura 11. Curva de presión arterial aórtica en mujeres embarazadas con hipertensión crónica que desarrollaron preeclampsia superpuesta (- - -) en comparación con las que no desarrollaron (- - -). Modificado de Webster y cols., 2018.

Ratas

En ratas SH, el embarazo redujo notablemente la presión arterial cerca del parto, como se muestra en la tabla registrada por Ognibene y colaboradores en comparación de su control WK.

| Variables | Wistar nulípara | Kyoto-gestación | SHR- nulípara | SHR-gestación |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| Presión arterial (mmHg) | | | | |
| Día 2 | 137 ± 1.9 | 131 ± 2.3 | 182 ± 4.9 | 183 ± 5.4 |
| Día 7 | 132 ± 1.5 | 124 ± 3.7 | 170 ± 3.1 | 174 ± 3.8 |
| Día 14 | 125 ± 2.7 | 126 ± 2.6 | 180 ± 2.6 | 172 ± 4.6 |
| Día 20 | 128 ± 3.0 | 110 ± 2.7 | 179 ± 3.7 | 128 ± 3.4 |

Tabla 10. Comparación de presión arterial entre WK-SH gestantes y nulíparas. Modificado de Ognibene y cols., 2012.

Se han reportado resultados similares, donde la presión arterial descendió en los grupos WKY y SHR embarazadas. Por ejemplo: Iacono registró para el día 6, 194 mmHg de presión arterial sistólica y para el día 20 disminuyó a 144 mmHg en ratas SH gestantes. Es esta cepa, la magnitud de esta disminución estuvo directamente relacionada con el tamaño de la camada

y fue mayor en las ratas que tenían de 8 a 10 fetos. (Peraçoli y cols., 2001; Ahokas y cols., 1990; Ognibene y cols., 2012)

Estos resultados podrían explicarse parcialmente por una mayor producción de NO y PGI₂ del endotelio vascular e hiporreactividad a los vasoconstrictores que pueden contribuir a la vasodilatación y consecuente reducción de la resistencia vascular periférica. Este grupo de investigadores explican que la reducción significativa de la presión arterial inducida por el embarazo en la cepa SHR podría estar relacionada con la reducción de AT1 y el aumento de la expresión de AT₂. (Iacono y cols., 2009)

7.6 Cambios en la presión arterial pulmonar bajo hipertensión arterial sistémica crónica.

Humanos

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad de las pequeñas arterias pulmonares que se caracteriza por remodelación vascular pulmonar progresiva, vasoconstricción y trombosis. Estos cambios conducen a un aumento de la presión vascular pulmonar y provocan insuficiencia cardíaca derecha, que conduce a la muerte. (Weiss y cols., 1998)

| | Hipertensión pulmonar primaria | Hipertensión pulmonar secundaria |
|---|---------------------------------------|---|
| Presión arterial sistólica (mmHg) | 85.3 ± 20.4 | 82.9 ± 27.9 |
| Presión arterial diastólica (mmHg) | 44.4 ± 13.2 | 37.4 ± 17.9 |

Tabla 11. Presiones arteriales en embarazadas con hipertensión pulmonar. Modificado de Weiss y cols., 1998.

Los mediadores mecánicos clave en la hipertensión arterial pulmonar son los niveles bajos de NO y PGI₂, aumento de ET-1. Las pacientes son incapaces de vasodilatar la vasculatura pulmonar y aumentar la capacitancia para adaptarse al aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco, lo que aumenta la presión y la resistencia media de la arteria pulmonar. (Banerjee y cols., 2017)

Ratas

Aún no se ha reportado.

Tabla 12. Resumen de cambios hemodinámicos en mujeres embarazadas normotensas vs mujeres embarazadas con hipertensión arterial crónica

| Cambios hemodinámicos | | | |
|---------------------------------------|--|---|---|
| VARIABLES | Embarazo normal | Embarazo hipertensión crónica | Referencias |
| Resistencia vascular sistémica | Disminuye hasta 10-35 % (a partir 2do trimestre) <i>Normal: 1170 dyn.s/cm⁵</i> <i>Disminuye: hasta 980 dyn.s/cm⁵</i> | Aumento <i>Aumenta a: 1409 dyn.seg/cm⁵</i> | (Tihtonen y cols., 2007; Boeldt y cols., 2017; Desai y cols., 2004; Fukushima y cols., 1999; Golińska-Grzybała y cols., 2018; Vinayagam y cols., 2018; Kalafat y cols., 2020) |
| Distensibilidad arterial | Aumenta | Disminuye | (Tihtonen y cols., 2007) |
| Volumen sistólico | Aumenta 20-35 % <i>Normal: 60-70 ml</i> <i>Aumenta: 66 a 88 ml</i> | Disminuye <i>Disminuye: 80 a 70 ml</i> | (Tihtonen y cols., 2007; Boeldt y cols., 2017; Bamfo y cols., 2007; Banerjee y cols., 2017; Elkayam y cols., 2017;) |
| Frecuencia cardíaca | Aumenta 15-20 % <i>Normal: 70/80 lat/min</i> <i>Aumenta: 75 a 80 lat/min</i> | Aumento de la frecuencia cardíaca (unos 10 lat/min arriba que su contraparte normotensa) <i>Aumenta: 80 a 89 lat/min</i> | (Tihtonen y cols., 2007; Boeldt y cols., 2017; Desai y cols., 2004; Bamfo y cols., 2007; Elkayam y cols., 2017; Orabona y cols., 2020; Ayala y cols., 1997; Carlin y cols., 2008; Kalafat y cols., 2020; Webster y cols., 2018) |
| Gasto cardíaco | Aumenta 30-50 % <i>Normal 3-5 L/min</i> <i>Aumenta: hasta 6 L/min</i> | Aumenta 40-80 % <i>Aumenta: 7-9 L/min</i> | (Tihtonen y cols., 2007; Boeldt y cols., 2017; Desai y cols., 2004; Bamfo y cols., 2007; Stott y cols., 2017; Elkayam y cols., 2017; Carlin y cols., 2008; Chung y cols., 2014; Vinayagam y cols., 2018) |

| | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Presión arterial sistémica | <p>Disminuye hasta 10 %</p> <p><i>Normal: 120/80 mmHg</i></p> <p><i>Disminuye: 116/70 mmHg</i></p> | <p>Disminuye</p> <p><i>Disminuye: 149/89 mmHg a 137/81 mmHg para un posterior ascenso de a 139/82 mmHg</i></p> | <p>(Desai y cols., 2004; Berkane y cols., 2017; Tihtonen y cols., 2007; Elkayam y cols., 2016; Carlin y cols., 2008; Stott y cols., 2017; Ayala y cols., 1997; Webster y cols., 2018).</p> |
| Presión arterial pulmonar | <p>Ligero aumento, pero no estadísticamente significativos por lo que se considera sin cambios.</p> <p><i>Normal: 22/12 mmHg</i></p> <p><i>Sin cambios: 18/9 mmHg a 20.2/10.4 mmHg</i></p> | <p>No reportada</p> | <p>(Robson y cols., 1991; Sharma y cols 2016)</p> |

8 Remodelación funcional y estructural tisular.

La remodelación de tejidos se define como la reorganización o restauración de tejidos existentes. Es responsables de dirigir el desarrollo y mantenimiento de tejidos, órganos y morfología general de un organismo. (Pinet y cols., 2019)

Los eventos de remodelación tisular se pueden subdividir en dos categorías: remodelación tisular fisiológica y patológica.

8.1 Remodelación fisiológica.

8.1.1 Definición

La remodelación fisiológica del tejido es un proceso endógeno normal, ya que permite el establecimiento, mantenimiento y alteración adaptativa de la morfología normal del tejido.

8.1.2 Características

- ❖ La remodelación de tejido casi siempre está asociada con la remodelación de la matriz extracelular.

La matriz extracelular del tejido cardíaco actúa como un andamio para los cardiomiocitos proporcionando un material de tracción a través del cual se pueden propagar las fuerzas contráctiles, lo que permite bombear sangre.

En el caso de la remodelación de la red cardiovascular, un aumento en la presión arterial o condiciones hipóxicas en tejidos desencadenarán una expansión y ramificación compensatorias de los vasos sanguíneos.

- ❖ La remodelación se basa en la señalización de hormonas endocrinas.

Ejemplo:

- ▶ Hormona prolactina: Remodelación de glándulas mamarias, revestimiento uterino, placenta.
- ▶ Hormona paratiroidea: Remodelación ósea.
- ▶ Hormona del crecimiento: Remodelación de tejido óseo y adiposo.

- ❖ La remodelación tisular discreta aprovecha la señalización paracrina y autocrina localizada.

Ejemplo:

- ❖ Los corazones con hipertrofia fisiológica. Debido al aumento en el estrés mecánico desencadena una cascada de señalización de PI3k / Akt en los cardiomiocitos. Esta señalización puede inducir la transcripción de genes

adaptativos (IGF1 y GH), efectuar la síntesis de proteínas y alterar el metabolismo energético celular. (Pinet y cols., 2019)

8.2 Remodelación patológica.

8.2.1 Definición

La remodelación patológica del tejido es un proceso anormal que se produce después de una lesión o enfermedad.

8.2.2 Características

Se han identificado varios miembros de la matriz extracelular como reguladores de remodelación tisular normal y patológica e inflamación. Por lo que su función en la patogénesis es fundamental.

Ejemplo:

❖ Las metaloproteinasas de matriz (MMPs):

Esta familia de proteasas se encuentra presente en todas las arterias; las MMPs degradan una serie de sustratos que incluyen colágeno, elastina, fibronectina y colágeno tipo IV, promueven la angiogénesis y liberación de factores de crecimiento angiogénicos; por lo que cumplen un papel en la remodelación. Hay una correlación entre la expresión de MMPs y la concentración plasmática de estrógenos, sugiriendo una regulación por parte de esta hormona. (Mandalà y cols., 2020; Ren y cols., 2018)

- ▶ Aumentos de MMP-2 y MMP-9, se han relacionado con la vasodilatación, la placentación y la expansión uterina durante el embarazo normal. Estos incrementos podrían ser inducidos por el aumento de la producción de estrógeno y progesterona durante el embarazo.
- ▶ Disminución en la secreción de MMP-2 y MMP-9 vascular puede conducir a una disminución de la vasodilatación, aumento de la vasoconstricción, restricción de crecimiento, embarazo hipertensivo y preeclampsia. (Boeldt y cols., 2017)

9 Remodelación funcional y estructural vascular

En la literatura definen a la remodelación vascular como un proceso activo de cambio estructural dependiente de interacciones entre factores de crecimiento, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos. Cuando nos referimos a una remodelación vascular implica un crecimiento, muerte y migración celular, así como síntesis o degradación de la matriz extracelular. Se logra observar cuando hay un cambio en el diámetro completamente relajado que no se explica por un cambio en la presión transmural o la distensibilidad, por lo que es de naturaleza estructural. (Renna y cols., 2013; Martinez-Quinones y cols., 2018)

El término de remodelación aplicado a los vasos fue empleado por primera vez por los investigadores Baumbach y Heistad en 1989; sus observaciones en arteriolas cerebrales en ratas SH propensas a accidentes cerebrovasculares indicaron un cambio estructural, específicamente una reducción en el diámetro externo y una invasión de la luz vascular a lo que llamaron “remodelación”. Sin embargo, este término se comenzó a utilizar para indicar cualquier cambio en la estructura del sistema cardiovascular y fue en 1996 cuando los mismos autores y Mulvany publicaron una clasificación para evitar la confusión y tener una descripción sobre la remodelación vascular en común. (Mulvany y cols., 1996; Baumbach y cols., 1989)

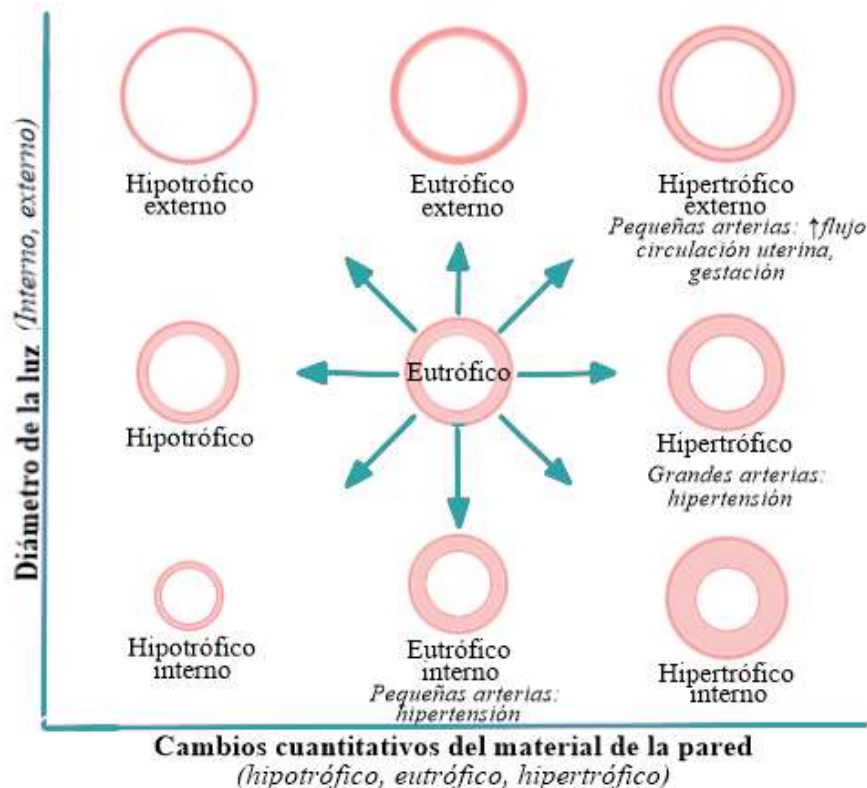


Figura 12. Clasificación para la identificación de remodelación vascular. Modificado de Osol y cols., 2009.

Se clasifica en hipertrófica, eutrófica o hipotrófica y puede ser hacia adentro (diámetro luminal reducido) o hacia afuera (diámetro luminal aumentado).

Entonces, es gracias a esta clasificación es que se ha logrado explicar que la remodelación a la que se somete la circulación en la arteria uterina es de tipo hipertrófica externa; por lo que el diámetro de la luz es grande teniendo el mismo grosor de la pared, y es la que se observa en condiciones de aumento de flujo. En el caso de la hipertensión esencial y en ratas SH es de tipo eutrófico interno, por lo que el área de sección transversal de la pared se conservará mediante el reposicionamiento de las células de musculo liso, normalizando la tensión circunferencial del vaso de resistencia previniendo la hipertrofia; sin embargo, si no se logra

este reordenamiento en la capa media, se lesiona el área de sección transversal, lo que aumenta la relación pared-luz y elevando la resistencia periférica. (Osol y cols., 2009; Leo y cols., 2017; Martínez-Quinones y cols., 2018; Schiffrin, 2012)

Cuando el sistema renina-angiotensina se activa incluso levemente (hipertensión primaria y SHR), la remodelación suele ser eutrófica. En la hipertensión dependiente de la sal, la diabetes mellitus y la hipertensión maligna, todas las condiciones) en las que se activa el sistema ET, la remodelación es hipertrófica. (Schiffrin, 2012)

9.1 Vasculatura cardíaca.

La hipertensión se asocia a una disfunción vascular, con cambios observados a nivel histológico y celular en los vasos, por lo que entra en juego la cantidad existente de cada uno de sus componentes fundamentales, elastina, colágeno y células musculares. (Rachev y cols., 1996; Martínez-Quinones y cols., 2018)

Características de las arterias aórtica y pulmonar

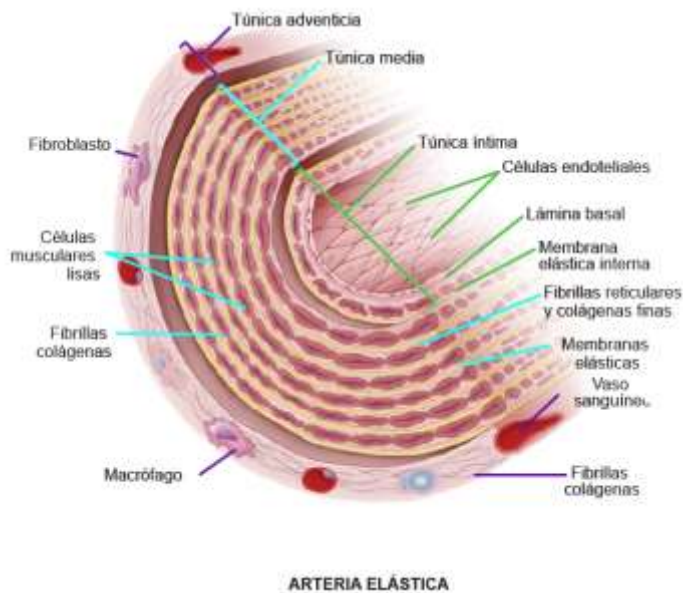


Figura 13. Componentes celulares y extracelulares de las arterias grandes o elásticas, como la aorta y las arterias pulmonares. Modificado de Rachev y cols., 1996.

La **túnica íntima** de las arterias elásticas es relativamente gruesa y consiste en lo siguiente:

- ❖ Endotelio de revestimiento con su lámina basal.

- ▶ Las células típicas son planas y alargadas, con sus ejes mayores orientados paralelos a la dirección del flujo sanguíneo. En la formación de la lámina epitelial, las células están unidas por uniones estrechas (*zonulae occludens*) y uniones de hendidura.
 - ▶ Importante en la regulación del tono vascular y la homeostasia.
 - ▶ Secreta sustancias vasoactivas (NO, EDHF, ET-1, AT-II, prostaglandinas)
 - ▶ Funciona como unidad metabólica, ya que, con enzimas proteolíticas y transportadores captan y procesan las moléculas circulantes. Pueden eliminar moléculas como lipoproteínas de baja densidad, prostaglandinas o endotelina 1.
- ❖ Capa subendotelial de tejido conjuntivo, que en las arterias elásticas más grandes consta de tejido conjuntivo colágeno y fibras elásticas. El tipo de célula principal en esta capa es la célula muscular lisa, así como fibras colágenas y elásticas. También puede haber macrófagos ocasionales.
 - ❖ Membrana elástica interna, que en las arterias elásticas no es visible debido a que es una de las muchas capas elásticas de la pared del vaso. (Martinez-Quinones y cols., 2018; Martinez y cols., 2014)

La **túnica media** es la más gruesa de las tres capas de las arterias elásticas y se compone de lo siguiente:

- ❖ Elastina en la forma de hojas o láminas fenestradas entre las capas de la célula muscular lisa que facilitan la difusión de sustancias dentro de la pared arterial. La cantidad y el espesor de estas láminas están relacionados con la tensión arterial y la edad. Al nacer, la aorta no tiene casi ninguna lámina; en el adulto, la aorta tiene de 40 a 70 láminas. En las personas con hipertensión, aumentan tanto la cantidad como el grosor de las láminas. (Rachev y cols., 1996)
- ❖ Células de músculo liso distribuidas en capas. Las células de músculo liso son fusiformes y tienen un núcleo alargado. Están rodeadas por una lámina externa (basal), excepto en donde se unen por nexos. Sintetizan el colágeno, la elastina y otras moléculas de la matriz extracelular.
 - ▶ Los ajustes en la resistencia periférica total están directamente determinados por alteraciones en la morfología y / o función de las CMLV.
- ❖ Fibras colágenas y sustancia amorfa (proteoglucanos), que son sintetizadas y secretadas por las células musculares lisas.

- ❖ En condiciones fisiológicas, los fibrocitos no están presentes en abundancia en la pared arterial. Sin embargo, en estados patológicos, como en la hipertensión, se reclutan fibrocitos de la circulación a través de interacciones quimiotácticas ligando-receptor con el tejido lesionado. (Martinez-Quinones y cols., 2018; Martinez y cols., 2014)

La **túnica adventicia** en la arteria elástica es una capa de tejido conjuntivo relativamente delgada. Se sostiene que su función es fijar los vasos sanguíneos a los tejidos circundantes.

- ❖ Fibras colágenas y fibras elásticas. Las fibras colágenas contribuyen a prevenir la expansión de la pared arterial más allá de los límites fisiológicos durante la sístole del ciclo cardíaco.
- ❖ Fibroblastos y macrófagos, las células principales de la túnica adventicia.
 - ▶ Los fibroblastos secretan factores de crecimiento, quimiocinas y citocinas, que ayudan a controlar la función vascular, elementos de la matriz extracelular.
 - ▶ Los fibroblastos se consideran las principales células de remodelación vascular en respuesta a una lesión.
- ❖ *Vasa vasorum* (vasos sanguíneos), comprenden ramificaciones de arterias pequeñas, sus redes capilares y venas son semejantes a las del sistema vascular general.
- ❖ *Nervi vasorum* (vascularis), también llamados nervios *vasoconstrictores*, que representan fibras nerviosas simpáticas postsinápticas no mielinizadas. Estas neuronas liberan noradrenalina (NE) como su neurotransmisor sináptico, lo que resulta en el estrechamiento de la luz del vaso sanguíneo afectado. (vasoconstricción). (Martinez y cols., 2014; Martinez-Quinones y cols., 2018)

Justo como se ha mencionado, la hipertensión afecta los componentes de las arterias. Por ejemplo, se ha reportado que hay depósito de colágeno y fibronectina con un aumento de la relación colágeno y elastina en vasos pequeños de humanos hipertensos y roedores, que puede ser inducida por ET, angiotensina (Ang II), y aldosterona actuando de forma endocrina o paracrina. También existe un aumento en la rigidez arterial (relacionada en parte con la edad) debido a una remodelación y organización de la pared vascular, incluyendo fractura de la fibra elastina, aumento del material colágeno, componentes fibróticas, deposición de calcio y alteración del fenotipo de las células lisas musculares. (Lindesay y cols., 2016; Schiffrin, 2012)

9.2 Cambios adaptativos y/o fisiológicos durante la gestación en normotensión de las arterias uterinas.

Al final de la gestación, se presenta una reducción del tono miogénico tanto en las arterias uterinas como en las mesentéricas y renales. Esta disminución del tono junto con otras adaptaciones funcionales; como la regulación de la vasodilatación dependiente del endotelio y la respuesta atenuada del músculo liso a los estímulos vasoconstrictores, contribuyen a una mejor perfusión de la unidad útero-placentaria. (Marshall y cols., 2018; Van Dronghelen y cols., 2014)

También las células NK deciduales como las células T, facilitan la remodelación de la arteria. Los trofoblastos extravellosos que invaden las arterias espirales uterinas presentan un antígeno (HLA-C) y provocan respuesta de estas células inmunitarias; se necesita de una interacción exitosa entre HLA-C y los receptores de las células NK. (Barrientos y cols., 2017)

La expresión /actividad de ER parece estar mejorada en la arteria uterina durante la gestación, aunque el subtipo de ER dominante puede ser diferente. Se reportan aumentos en los receptores en la arteria uterina de la rata durante y después del embarazo sugiriendo una dependencia de este tejido a los estrógenos, la que sugiere que esta hormona tiene el papel funcional (crecimiento y dilatación) para proporcionar un flujo sanguíneo adecuado al volumen creciente del útero. (Leiberman y cols., 1993; Mata y cols., 2015)

La expresión de AT₂ (vasodilata) de la arteria uterina aumenta significativamente durante el embarazo, que es estimulada por estrógenos a través de la transcripción de genes dependientes del endotelio. Sin embargo, la arteria uterina muestra refractariedad a la vasoconstricción inducida por Ang II. (Mishra y cols., 2019)

Se registró en ratas Sprague Dawley que el diámetro de esta arteria se duplica antes del parto en comparación con las ratas nulíparas. También, en un estudio de cohorte realizado en 1997 en mujeres embarazadas, se reportó la duplicación del diámetro a partir de la semana 21 (1.4 a 2.8 mm), con un aumento mayor entre las semanas 30 y 36 (a 3.4 mm), junto con un incremento de la velocidad media del flujo de 8 veces más rápida. (Palmer y cols., 1992; Scott y cols., 2007)

9.2.1 *A nivel de la capa íntima-endotelial*

Existe un aumento en la vasodilatación debido a un incremento en la síntesis de vasodilatadores de células endoteliales inducidos por estrógenos, como lo son PGI₂, NO, EDHF, H₂S. La vasodilatación parece ser máxima a mediados de la gestación y lentamente disminuye tanto en humanos como en animales. (Berndt y cols., 2006; Bais y cols., 2020; Iranzo y cols., 2011; Van Dronghelen y cols., 2014; Marshall, 2018; Barrientos y cols., 2017)

Cabe destacar que la contribución de EDHF al control del tono vascular uterino materno aumenta en la vasculatura uterina más distal. (Gokina y cols., 2010)

En ratas, la expresión de VEGF promovido por estrógenos fue un 80 % superior que en nulíparas, ayuda a regulando diferentes procesos como proliferación endotelial, vasodilatación y permeabilidad.

Se observa una hiperplasia endotelial. (Mata y cols., 2015)

La expresión de conexina 43 aumenta junto con eNOS. (Boeldt y cols., 2017; Mandalà y cols., 2020).

9.2.2 *A nivel de la capa media-muscular*

Como ya se había mencionado anteriormente, se observa una remodelación hipertrófica externa como consecuencia de una hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso; esta remodelación se da con el objetivo de disminuir la resistencia vascular. Tiene un pico máximo durante el embarazo tardío. (Osol y cols., 2009; Mata y cols., 2015; Leo y cols., 2017)

También se ha reportado la presencia de receptores para relaxina (RXFP1) de manera predominante en este nivel; ayudando a la distensibilidad arterial y la remodelación hipertrófica externa. Esta distensibilidad es el resultado de la disminución de colágeno en la matriz extracelular. (Vodstrcil y cols., 2012; Leo y cols., 2017)

Presencia de H₂S que es un potente vasodilatador. (Mandalà y cols., 2020)

TIMP1 y MMP - 2 elevados desde el día 7, e incluso reportaron que los niveles elevados continuos de algunas MMP después del parto pueden contribuir a la regresión de los vasos y volver a un estado fisiológico de no embarazada. (Kelly y cols., 2013)

9.2.3 *A nivel de la capa externa-adventicia*

El grupo de Vosdtrcil menciona que el receptor para relaxina RXFP1 también se encuentra en esta capa, solo que en menor cantidad que la capa media. (Vodstrcil y cols., 2012)

9.2.4 *A nivel de la inervación vascular-irrigación vascular*

Aproximadamente de 30 a 60 arterias espirales uterinas irrigan el espacio intervelloso de la placenta, gracias a ellas se mantiene la perfusión útero-placentario. Conforme avanza el embarazo el flujo aumenta de 45 ml/min hasta 750 ml/min, este aumento es necesario para mantener la función placentaria y demandas del feto.

9.3 Cambios adaptativos y/o fisiológicos durante la gestación en normotensión de la arteria aórtica.

La aorta es un objetivo potencial para el efecto de los estrógenos, ya que se han demostrado receptores de estrógenos en el tejido aórtico de varias especies. Diversos estudios reportan el papel de las hormonas estrogénicas como moduladores que favorecen el balance de los agentes vasodilatadores y vasoconstrictores.

Se reportó un aumento del diámetro, entre la semana 10-14 registraron 26 mm y para la semana 25-30 un diámetro de 27 mm. El diámetro disminuye a las 6 semanas después del parto, pero permanece más grande de lo que se observa en el primer trimestre. (Golińska-Grzybała y cols., 2018; Easterling y cols., 1991; Lansman y cols., 2017)

Experimentos de reactividad vascular en ratas Wistar, demostraron que las contracciones inducidas con fenilefrina y cloruro de potasio en anillos aórticos intactos se reportaron significativamente mayores en ratas nulíparas que en las de ratas gestantes, deduciendo que durante el embarazo existe una reducción en la capacidad de respuesta a los estímulos vasoconstrictores. (Aloamaka y cols., 1993; Van Drongelen y cols., 2014)

9.3.1 *A nivel de la capa íntima-endotelial*

Se reportó que al eliminar el endotelio la respuesta atenuada a los agentes vasoconstrictores se revirtieron y las vasoconstricciones con fenilefrina y cloruro de potasio no fueron diferentes a las ratas nulíparas. Esto se debe a que el endotelio modula la contracción en músculo liso vascular dándole un papel inhibitorio sobre la respuesta contráctil durante el embarazo, mediante una reducción del aporte de calcio o por una alteración del aparato contráctil. Los factores endoteliales involucrados en esta inhibición son PGI₂ y NO, los cuales se ha reportado un incremento en su síntesis. (Aloamaka y cols., 1993; Iranzo y cols., 2011; Van Drongelen y cols., 2014)

Hay aumento de la relajación mediada por ER α a través de vasodilatadores derivados del endotelio y la inhibición de entrada de Ca²⁺ en el músculo liso vascular, apoyando un papel de ER α arterial aórtico en la vasodilatación sistémica asociada al embarazo. También aumenta la expresión de otros receptores al estrógeno que son GPER y ER β en ratas SD gestantes. (Mata y cols., 2015; Bai y cols., 2020, Alomaka, 1993)

El receptor a endotelina (ET-B, produce respuesta vasodilatadora) tiene una mayor expresión. (Ou y cols., 2014)

9.3.2 *A nivel de la capa media-muscular*

Las células del músculo liso se hipertrofian, el diámetro de la aorta aumenta y la pared aórtica se vuelve más flexible. (Easterling y cols., 1991)

Una disminución de la reactividad vascular a varios agentes vasoconstrictores (tromboxano A2 y Ang II). (Van Drongelen y cols., 2014; Stennett y cols., 2019; Ou y cols., 2015) Esta situación ocasiona una reducción de la presión arterial que ocurre de un modo continuo a lo largo de los dos primeros trimestres.

La expresión de los receptores de estrógeno ER α , ER β y GPER aumenta también en esta capa. GPER puede contribuir a la relajación aórtica, mientras que la expresión mejorada de ER β podría mediar otros efectos vasculares genómicos durante el embarazo. (Mata y cols., 2015) También se ha reportado la expresión del receptor RXFP1 aumentada 4 veces más en ratas gestantes que en ratas nulíparas. (Ferreira y cols., 2009)

Aumentos en la actividad de MMP-2 y MMP-9 en aorta durante las etapas media y tardía del embarazo. (Ren y cols., 2018)

9.3.3 *A nivel de la capa externa-adventicia*

En comparación con las otras capas, en esta solo se expresaron receptores ER β y ER α . (Mata y cols., 2015)

9.4 **Cambios adaptativos y/o fisiológicos durante la gestación en normotensión de la arteria pulmonar.**

Laham y colaboradores en 2007 estudiaron el nivel de estrógenos en la vasculatura pulmonar en ratas Sprague Dawley nulíparas y en machos de la misma cepa, ya que su objetivo era un estudio comparativo de esta hormona entre ambos sexos. Su estudio demuestra que los aumentos fisiológicos en los niveles de estrógenos circulantes atenúan la vasoconstricción de la arteria pulmonar, sobre todo en fase proestro comparándolas con las otras fases del ciclo estral (estro, diestro). Teniendo en cuenta que durante el embarazo hay un aumento de estrógenos, podríamos suponer que ocurre lo mismo. (Laham y cols., 2007)

El diámetro de la arteria pulmonar aumenta de 20 mm entre la semana 10-14, a 22.5 mm entre la semana 25-30. Se reportó que el diámetro volvió a la normalidad después del parto (19.5 mm) (Golińska-Grzybała y cols., 2018)

Se desconoce si los cambios estructurales informados en la vasculatura sistémica en gestantes están presentes en el comportamiento de la vasculatura pulmonar; una investigación donde inhibían la acumulación de colágeno inducida por relaxina en la arteria pulmonar en un modelo de hipertensión pulmonar sugiere procesos similares. (Hemnes, 2015)

En un estudio con arterias pulmonares precontraídas utilizaron a la relaxina como vasorelajante; sin embargo, la relaxina es inerte en estas arterias pulmonares humanas, en contraste con los vasos sistémicos. Esto puede reflejar una distribución diferente del

receptor de relaxina en la circulación, ya que la vía vasodilatadora del óxido nítrico estaba funcionalmente intacta en estos vasos pulmonares. (Fisher y cols., 2002)

9.4.1 *A nivel de la capa íntima-endotelial*

E2 a través de los receptores ER α aumenta la expresión de eNOS y por ende la producción de NO en arterias pulmonares. También aumenta la síntesis de PGI₂ al final de la gestación debido a una mayor expresión de COX-1 en esta capa. (Jun y cols., 1998; Iranzo y cols., 2011; Mata y cols., 2015; Banerjee y cols., 2017)

Además, el estrógeno regula a la baja la actividad de ET-1 y regula la fosforilación de proteínas en las vías de señalización MAPK y ERK. (Lahm y cols., 2007; Hemmes y cols., 2015; Banerjee y cols., 2017)

9.4.2 *A nivel de la capa media-muscular*

El H₂S exógeno es capaz de aumentar la expresión de HO-1 y la producción de CO, aliviando la elevación de la presión arterial pulmonar en un modelo animal hipóxico crónico, lo que sugiere que el H₂S y el CO interactúan en las células del músculo liso pulmonar para regular la presión arterial. (Qingyou y cols., 2004)

9.4.3 *A nivel de la capa externa-adventicia*

No se ha reportado nada a este nivel.

9.5 Cambios adaptativos y/o fisiológicos durante la gestación con hipertensión arterial sistémica crónica de la arteria uterina.

Bajo esta condición el sistema vascular uterino materno sufre de una remodelación deficiente. Los trofoblastos solo invaden parcialmente los vasos deciduales superficiales, mientras las arterias espirales profundas no pierden su revestimiento endotelial y tejido musculo elástico y se dilatan a la mitad del tamaño en comparación de un embarazo normotenso; esto trae como consecuencia una disminución de la perfusión placentaria al inicio del embarazo, resultando en un aumento en la resistencia vascular sistémica asociado a complicaciones graves como la hipertensión gestacional, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. (Berndt y cols., 2006)

También se ha reportado que se presenta una hipersensibilidad a Ang II en esta arteria y déficit de factores angiogénicos (VEGF y PlGF) en la sangre.

9.5.1 *A nivel de la capa íntima-endotelial*

Se reduce la influencia vasodilatadora endotelial, particularmente la del NO. Una reducción en la biodisponibilidad del NO y aumento de O₂ resulta en una formación de ONOO⁻ que es un anión citotóxico, resultando de un mayor daño placentario,

disfunción de células endoteliales e inflamación.(Bai y cols., 2020; Boeldt y cols., 2017)

Disminuye la producción de PGI₂, debido a una alteración en la señalización de Ca²⁺ de las células endoteliales. También se presenta niveles elevados de producción de TXA₂. (Boeldt y cols., 2017)

Afecta los niveles de proteína MMP-2 y TIMP-2. (Hale y cols., 2011)

La elevación de las concentraciones plasmáticas de ET-1 está implicada en la vasoconstricción de la arteria uterina asociada con el síndrome y contribuye a la hipertensión sistémica. La presión arterial y la concentración de ET-1 vuelven rápidamente a niveles normales dentro de las 48 h posteriores al parto de la placenta.

9.5.2 *A nivel de la capa media-muscular*

Hay una reducción de MMPs, específicamente de los tipos MMP-2 y MMP-9, esto favorece una acumulación de colágeno e interfiere en la invasión de trofoblasto y la remodelación de la arteria espiral. También disminuiría la angiogénesis. (Ren y cols., 2018)

En ratas SH se ha observado un estrechamiento luminal y aumento en el contenido de músculo liso junto con la reducción de la densidad de células NK. (Barrientos y cols., 2017)

9.5.3 *A nivel de la capa externa-adventicia*

Así como a nivel endotelial, también se afectan a los niveles de proteína MMP-2 y TIMP-2 en este nivel. Este efecto de MMPs sugiere que hay un efecto directo de las mismas sobre el recambio de la matriz extracelular. (Hale y cols., 2011)

9.6 Cambios adaptativos y/o fisiológicos durante la gestación en hipertensión arterial sistémica crónica de la arteria aórtica.

Al igual que con la arteria uterina, en la arteria aórtica tiene mayor sensibilidad a la Ang II.

9.6.1 *A nivel de la capa íntima-endotelial*

También se ha reportado que hay un efecto aumentado de EDHF y un efecto disminuido de prostaglandinas en la vasodilatación endotelial en modelos de rata para preeclampsia experimental. (Van der Graaf y cols., 2013)

Un estudio demuestra que el proceso fisiológico del embarazo disminuye el daño oxidativo, la producción de ROS, las expresiones NOX1, NOX2 y NOX4 en las aortas de ratas hipertensas. (Troiano y cols., 2016)

Hay una menor producción de NO. En ratas SH se ha asociado como una de las causas de rigidez aórtica, junto con la remodelación de la pared y la disfunción endotelial. (Isabelle y cols., 2012; Schiffrin, 2012)

9.6.2 *A nivel de la capa media-muscular*

Disminución de la expresión de los receptores de estrógeno ER α , ER β y GPER así como de MP-2 y MMP-9. (Hale y cols., 2011; Boeldt y cols., 2017)

9.6.3 *A nivel de la capa externa-adventicia*

Durante la hipertensión se induce un depósito sorprendente de colágeno en la adventicia. Esto se debe a que las citocinas de células T IL-17A y el aumento del estiramiento mecánico, impulsan la expresión de múltiples subtipos de colágeno en fibroblastos aórticos. También las especies reactivas de oxígeno también activan los fibroblastos, promoviendo la fibrogénesis y la remodelación tisular. (Wu y cols., 2016; Lindesay y cols., 2016)

9.7 Cambios adaptativos y/o fisiológicos durante la gestación en hipertensión arterial sistémica crónica de la arteria pulmonar

Hay una respuesta vasodilatadora disminuida o ausente llevando a un aumento en presión arterial y resistencia vascular pulmonar.

La progesterona causa vasodilatación pulmonar y puede inhibir la remodelación vascular y atenuar la hipertensión.

El impacto a estímulos vasoconstrictores se atenúa.

Es posible que la producción excesiva de metabolitos de estrógenos contribuya a empeorar la remodelación vascular pulmonar y la hemodinámica en estos pacientes. Sin embargo, efectos de los estrógenos a nivel de la vasculatura pulmonar no están bien definidos. (Banerjee y cols., 2017; Hemnes y cols., 2015)

9.7.1 *A nivel de la capa íntima-endotelial*

Se presenta una reducción de receptores a estrógenos, específicamente ER α , contribuyendo a una menor producción de NO. También se presenta una deficiencia de PGI₂ y aumento en la activación de ET-1. (Hemnes y cols., 2015; Hale y cols., 2011)

9.7.2 *A nivel de la capa media-muscular*

Aún no reportado.

9.7.3 *A nivel de la capa externa-adventicia*

Aún no reportado.

Tabla 13. Cambios en los componentes y factores vasculares durante la gestación normal y crónica hipertensa

| Componentes y factores vasculares | Función | Mujeres embarazadas normotensas | | | Mujeres embarazadas crónico hipertensas | | | Referencias |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|-----------------|------------------|---|-----------------|------------------|--|
| | | Arteria uterina | Arteria aórtica | Arteria pulmonar | Arteria uterina | Arteria aórtica | Arteria pulmonar | |
| MMP | *Degradan matriz extracelular *Angiogénesis *Libera factores de crecimiento angiogénicos | ↑ | ↑ | | ↓ | ↓ | | (Hale y cols., 2011; Ren y cols., 2018; Boeldt y cols., 2017) |
| EDHF | *Produce vasodilatadores | ↑ | ↑ | ↑ | | ↑ | | (Berndt y cols., 2006; Bais y cols., 2020; Iranzo y cols., 2011; Marshall, 2018; Barrientos y cols., 2017; Van der Graaf y cols., 2013) |
| H₂F | *Potente vasodilatador | ↑ | | ↑ | | | | (Berndt y cols., 2006; Bais y cols., 2020; Iranzo y cols., 2011; Van Drongelen y cols., 2014; Marshall, 2018; Barrientos y cols., 2017) |
| PGI₂ | *Potente vasodilatador derivado del metabolismo del ácido araquidónico | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | | ↓ | (Berndt y cols., 2006; Bais y cols., 2020; Marshall, 2018; Barrientos y cols., 2017; Aloamaka y cols., 1993; Iranzo y cols., 2011; Van Drongelen y cols., 2014; Jun y cols., 1998; Boeldt y cols., 2017) |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|---------------------------------------|-------------------|-------------------|---|---|
| NO | *Potente vasodilatador | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | (Berndt y cols., 2006; Bais y cols., 2020; Van Drongelen y cols., 2014; Marshall, 2018; Barrientos y cols., 2017; Aloamaka y cols., 1993; Iranzo y cols., 2011; Jun y cols., 1998; Isabelle y cols., 2012; Schiffrin, 2012; Hemnes y cols., 2015; Hale y cols., 2011) |
| VEGF | *Regula proliferación endotelial, vasodilatación y permeabilidad vascular | ↑ | | | ↓ | | | (Berndt y cols., 2006; Bais y cols., 2020; Iranzo y cols., 2011; Van Drongelen y cols., 2014; Marshall, 2018; Barrientos y cols., 2017) |
| Receptores a estrógenos ER | *Induce síntesis de vasodilatadores | ↑ expresión | ↑ expresión | ↑ Receptores ER alfa | | ↓ | ↓ | (Leiberman y cols., 1993; Mata y cols., 2015; Hale y cols., 2011; Boeldt y cols., 2017; Hemnes y cols., 2015) |
| Receptor a relaxina RXFP1 | *Distensibilidad arterial *Remodelación hipertrófica externa | Presencia predominante | ↑ | La relaxina es inerte en esta arteria | | | | (Vodstrel y cols., 2012; Leo y cols., 2017). |
| AngII | *Vasoconstrictor * Regula la presión arterial, el volumen de líquidos corporales y el | Disminución de respuesta. Mayor receptor AT ₂ | Disminución de respuesta. Mayor receptor AT ₂ | | Hipersensibilidad | Hipersensibilidad | | (Van Drongelen y cols., 2014; Stennett y cols., 2019) |

| | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|---|---|--|---|--|
| | equilibrio electrolítico | | | | | | | |
| Tromboxano II | *Vasoconstrictor | | Disminución de respuesta | | ↑ | | | (Van Drongelen y cols., 2014; Stennett y cols., 2019; Boeldt y cols., 2017) |
| ET-1 | *Potente vasoconstrictor | | ↓ | ↓ | ↑ | | ↑ | (Lahm y cols., 2007 ;Hemnes y cols., 2015; Hale y cols., 2011; Malha y cols., 2018; Ou y cols., 2015; Dechanet y cols., 2011) |

10 Mecanismos de remodelación vascular

10.1 Cambios hormonales durante la gestación

El embarazo provoca alteraciones en el entorno hormonal, en el primer trimestre (semanas 1 a 12) se forma la placenta, un órgano vascular aplanado y circular que conecta el embrión en desarrollo con el útero. La placenta libera **gonadotropina coriónica humana (hCG)** hormona que mantiene el cuerpo lúteo, lo que resulta en un aumento de los niveles de progesterona y estrógeno durante el primer trimestre del embarazo, causando vasodilatación y disminución de la resistencia vascular sistémica y disminución de la presión arterial. Además esta, hormona juega un papel en la angiogénesis del endotelio uterino, así como la inhibición de la función contráctil de las células del músculo liso en el útero para ayudar a mantener la quiescencia del miometrio, a fin de prevenir la expulsión prematura del feto. (Napso y cols., 2018; Chung y cols., 2014; Banerjee y cols., 2017; Boeldt y cols., 2017)

Gonadotropina coriónica

- ❖ Glicoproteína grande con subunidades alfa y beta. La subunidad alfa es idéntica a la hormona luteinizante, la hormona estimulante del folículo y la hormona estimulante del tiroides y por lo tanto puede interactuar con los receptores de esas hormonas.
- ❖ Remueve la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular angiogénico por las células epiteliales del trofoblasto y del endometrio.
- ❖ Inhibe la función contráctil de las células del músculo liso en el útero para ayudar a mantener la quiescencia del miometrio, a fin de prevenir la expulsión prematura del feto. (Napso y cols., 2018; Chung y cols., 2014; Banerjee y cols., 2017; Boeldt y cols., 2017)

La **progesterona** aumenta la densidad de los vasos sanguíneos en el revestimiento uterino, nutriendo al feto en desarrollo.

- ❖ Reduce la sensibilidad a la insulina en embarazo.
- ❖ Reduce producción de prostaglandinas y disminuye expresión de genes para la contracción como oxitocina, prostaglandina, proteínas de unión gap y canales iónicos en el miometrio.
- ❖ Promueve producción de vasodilatadores a través de la estimulación de eNOS y mayor producción de COX-1 que regula la producción de PGI₂.
- ❖ Disminuye la capacidad de los estrógenos para inducir la infiltración de macrófagos y neutrófilos en el útero.
- ❖ Estimula la proliferación de células madre mamarias y el epitelio mamario. (Napso y cols., 2018; Chung y cols., 2014; Boeldt y cols., 2017)

La hormona péptidica **relaxina**, producida por el cuerpo lúteo y placenta, contribuye a las adaptaciones hemodinámicas renales y sistémicas. En las arterias renales y uterinas maternas durante el embarazo reduce del tono miogénico; ya que estudios realizados con roedores gestantes deficientes en relaxina demostraron una actividad alterada en la arteria mesentérica, así como arterias uterinas rígidas y peso fetal reducido. Esta hormona alcanza su punto máximo en la última mitad del embarazo en roedores y al final del primer trimestre en humanos.

- ❖ Es un potente vasodilatador que regula la hemodinámica.
- ❖ Facilita el parto del bebé al dilatar el cuello uterino y aumentar la flexibilidad de los ligamentos y los huesos púbicos.
- ❖ Deficiencia de relaxina conduce a proteinuria, aumenta la sensibilidad a los vasoconstrictores como la Ang II y la ET-1, son hipertensos durante el embarazo, muestran vasos uterinos más rígidos y el crecimiento fetal se retrasa.
- ❖ La infusión de relaxina también altera el número de linfocitos endometriales *in vivo*.
- ❖ La señalización insuficiente de la relaxina también impide el desarrollo mamario debido a la dilatación excesiva de los conductos y reduce la lactancia de las crías.
- ❖ Impide la contractilidad espontánea del miometrio en humanos, ratas y cerdos.
- ❖ Modula la expresión uterina de genes implicados en la angiogénesis, la acción de las hormonas esteroides y la remodelación en ratón.
- ❖ En ratas sugiere que la relaxina es un contribuyente importante a la disminución de la resistencia vascular asociada al embarazo y al aumento del gasto cardíaco. (Chung y cols., 2014 y Leo y cols., 2017; Marshall y cols., 2018; Fisher y cols., 2002; Vodstrcil y cols., 2012)

El tercer y último trimestre los niveles de progesterona disminuyen durante este trimestre, mientras que los niveles de **estrógeno** y **prolactina** aumentan.

- ❖ Prolactina, una hormona que estimula la producción de leche, aumenta, preparando los senos para la lactancia, también induce conductas maternas como crianza, lactancia y recuperación de crías en el caso de roedores. La inhibición de esta hormona compromete el desarrollo, diferenciación y producción de leche en glándulas mamarias. (Napso y cols., 2018; Chung y cols., 2014; Boeldt y cols., 2017)

Durante el embarazo, el aparato secretor de la glándula mamaria experimenta un desarrollo considerable a través de la interacción de muchas hormonas. Se requieren insulina, cortisol y hormonas tiroideas, pero los estrógenos, la progesterona y la prolactina son los principales

promotores. Después del parto, la caída de estrógenos y progesterona permite que la prolactina inicie la lactancia. (Butte y cols., 1997)

También están involucradas otras hormonas neuroactivas como:

Melatonina y serotonina

- ❖ Son producidas principalmente por la glándula pineal y cerebro; sin embargo, las enzimas involucradas en la síntesis son expresadas en placenta durante la gestación.
- ❖ Importantes para la lactancia, específicamente para el desarrollo de las glándulas mamarias y el contenido de nutrientes de la leche. (Napso y cols., 2018)

Serotonina

- ❖ Regula el estado de ánimo y comportamientos maternos.
- ❖ Promueve proliferación de células betas pancreáticas en ratones gestantes.
- ❖ Aumento en la señalización de serotonina reduce la ingesta de alimentos en vacas gestantes.
- ❖ Señalización deficiente de serotonina conducen a un manejo deficiente de lípidos y a una acumulación.

Melatonina

- ❖ Modula la producción de esteroides.
- ❖ La melatonina exógena reduce la ingesta de alimentos en ratas gestantes.
- ❖ Reduce la liberación de insulina por los islotes de roedores *in vitro*.
- ❖ Al suplementarla en mujeres no embarazadas reduce los niveles de colesterol y triglicéridos circulantes. Suplementarla en embarazo confiere importantes efectos neuroprotectores beneficiosos en el feto y mejora la capacidad antioxidante materna.
- ❖ Aumento en la señalización de melatonina se asocia con una reducción del crecimiento, así como alteración de la formación de yemas terminales en el estado de no embarazo.
- ❖ Señalización deficiente de melatonina aumenta la corticosterona en sangre en ratones.
- ❖ La melatonina puede mejorar o reducir la contractilidad del miometrio uterino según la especie. (Napso y cols., 2018)

Oxitocina

- ❖ Desencadena la conducta de lactancia materna.
- ❖ Posible participación de la oxitocina en el metabolismo óseo materno y la homeostasis del calcio durante el embarazo y la lactancia.

- ❖ Estimula la contracción de las células del músculo liso en el miometrio, al inducir el influjo de calcio y estimular la liberación de prostaglandinas.
- ❖ Reduce significativamente la presión arterial, también induce efectos antiinflamatorios y antioxidantes en el corazón en condiciones hipóxicas en ratas no preñadas.
- ❖ A mayor aumento de oxitocina desde etapas tempranas hasta el final del embarazo se asocia con un vínculo más fuerte con el bebé.
- ❖ Señalización deficiente disminuye la conducta de crianza materna, como la recuperación de crías en ratas.
- ❖ La falta de oxitocina altera la proliferación de la glándula mamaria y el desarrollo o buloalveolar, lo que perjudica la liberación de leche de los tejidos mamarios en ratones.
- ❖ La pérdida de oxitocina reduce la tolerancia a la glucosa y la insulina y aumenta la adiposidad.
- ❖ La oxitocina exógena reduce la ingesta de alimentos y provoca un aumento de la temperatura corporal en ratas no preñadas.

Kisspeptina

- Aumenta en el embarazo a concentraciones de 10,000 veces.
- En no gestante estimula e impide secreción de insulina estimulada por glucosa en ratones y tiene efectos fibróticos sobre el corazón en ratas.
- Efectos vasoconstrictores en células del músculo liso vascular en corazón materno. (Napso y cols.,2018)

Hormona liberadora de tirotropina (THR)

- ❖ Estimula la liberación de hormona estimulante de la tiroides y prolactina de la pituitaria. En exceso aumenta las concentraciones de estas hormonas.
- ❖ Implicada en la homeostasis de la glucosa y la regulación del apetito.
- ❖ Señalización deficiente impide producción de leptina y acilación de grelina, dando una menor conservación de energía durante el ayuno y una menor masa corporal.

Activinas

- ❖ Son miembros de la familia TGF β .
- ❖ Estimula la producción de FSH, determina de la ciclicidad del estro y la fertilidad en ratones.
- ❖ Activina A mejora la producción de esteroides, la invasión y la apoptosis del trofoblasto humano *in vitro*.
- ❖ Las concentraciones de activina A aumentan gradualmente durante la gestación y alcanzan su punto máximo a término.

- ❖ La infusión de activina A o la sobreexpresión plasmídica de activina A da como resultado el desarrollo de un fenotipo preecláptico en ratones. (Napso y cols., 2018)

Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)

- ❖ Involucrada en el metabolismo óseo.
- ❖ Aumenta las concentraciones en la sangre materna durante la gestación en humanos y se correlacionan con el aumento del calcio circulante materno durante el embarazo.
- ❖ Si está excesivamente alta puede provocar hipercalcemia durante el embarazo.
- ❖ Aumenta la resorción ósea materna, permitiendo la transferencia de calcio de la madre al feto para el desarrollo óseo.
- ❖ Aumenta el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular, y ejerce efectos proliferativos sobre las células glomerulares y túbulos renales en roedores.
- ❖ Puede inducir la relajación de las arterias uterinas.

Leptina

- ❖ Interviene en la regulación del apetito.
- ❖ Las concentraciones de leptina aumentan rápidamente durante la gestación, alcanzando su punto máximo hacia el término. El aumento esta correlacionada con el aumento de la grasa corporal materna.
- ❖ Las concentraciones caen rápidamente en las primeras 24 h posteriores al parto indicando que la placenta contribuye al aumento principal de leptina en el embarazo.
- ❖ Ayuda a preparar a la madre para la lactancia, ya que una deficiencia resulta en un desarrollo deficiente de la glándula mamaria, lo que es perjudicial para la lactancia después del parto.
- ❖ Exceso de leptina disminuye significativamente la ingesta de alimentos de la madre y restringe el crecimiento fetoplacentario. (Napso y cols., 2018; Butte y cols., 1997)

Resumen de cambios hormonales en mujeres embarazadas normotensas

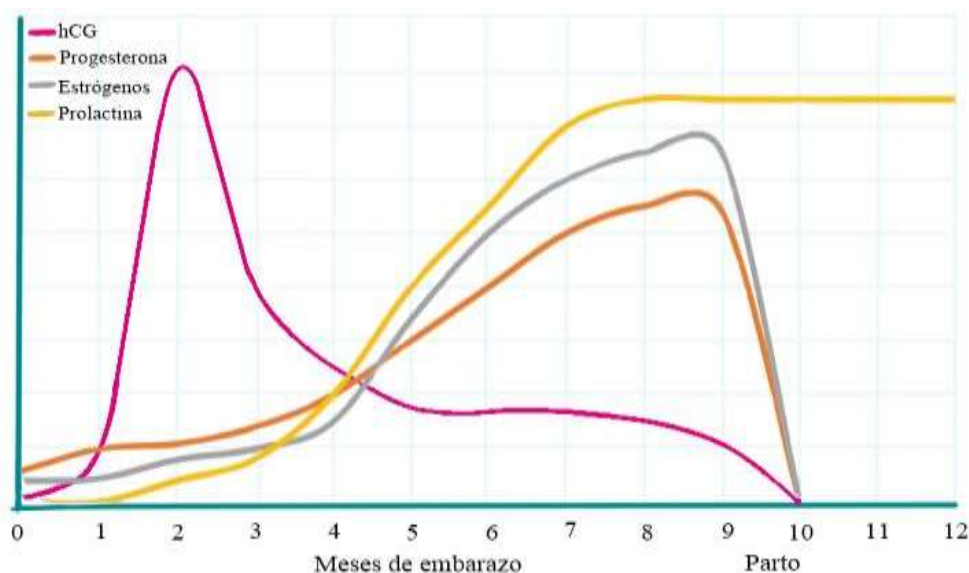


Figura 14. Cambios hormonales durante el periodo de gestación. Modificado de Gilli y cols., 2020.

10.2 Estrógenos

Funciones

- ❖ Atenúa respuestas vasoconstrictoras de vasos sanguíneos, altera la proliferación de las células del músculo liso vascular y entrada de Ca^{2+} , también aumenta la actividad vasodilatadora de NOS *in vitro*.
 - ▶ Estrógenos reducen PA a través de la vasodilatación.
- ❖ Niveles aumentan a término y promueve expresión de genes asociados a la contracción.
- ❖ La suplementación en roedores protege a las células β pancreáticas del estrés oxidativo, la lipotoxicidad y la apoptosis.
- ❖ Estimula el comportamiento de crianza materna en numerosas especies, incluidas ratas, ratones, ovejas y primates. (Napso y cols., 2018; Berkane y cols., 2017; Banerjee y cols., 2017; Boeldt y cols., 2017; Bai y cols., 2020)

| | Control | Primer trimestre | Tercer trimestre |
|----------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|
| Estradiol, pg/ml | 82 ± 68 | 2,703 ± 2,398 | 19,066 ± 6,263 |
| Progesterona, pg/ml | 1.35 ± 3.6 | 32.6 ± 13.4 | 128.0 ± 32.5 |

Tabla 14. Concentraciones de E2 y progesterona en el embarazo. Modificado de Edouard y cols., 1998.

El E2 (estradiol) aumenta en plasma desde la fase lútea hasta el final del embarazo (265 pM a 11,000 y 37,000 pM al final del embarazo). E2 y algunos de sus metabolitos tienen efectos dentro de la vasculatura promoviendo:

1. Angiogénesis.
2. Vasodilatación y aumento de flujo sanguíneo uterino.
3. Diferenciación y proliferación de células placentarias.
4. Biosíntesis de precursores de estrógenos en las glándulas suprarrenales fetales.
 - ❖ Incrementa síntesis de óxido nítrico y niveles de factores angiogénicos como:
 - ▶ VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).
 - ▶ PlGF (factor de crecimiento placentario).
 - ❖ Inhibe síntesis de macrófagos de TNF- α (Berkane y cols., 2017; Bai y cols., 2020)

Dependiendo del tipo de lecho vascular los efectos vasodilatadores asociados a E2 podrían variar, teniendo consecuencias significativas en el sistema cardiovascular.

Localización de receptores

La síntesis de estrógenos durante el embarazo incluye estrona (E1), estradiol (E2) (más abundante y potente) y estriol (E3). Sus efectos están mediados por receptores intracelulares (ER α y ER β). ER α está presente principalmente en la glándula mamaria, útero, ovario, órganos reproductores masculinos (testículos y epidídimo), próstata (estroma), hígado y tejido adiposo; por el contrario, ER β se encuentra principalmente en la próstata, vejiga, ovario (células de la granulosa), y el receptor 30 acoplado a proteína G (GPR30/GPER) se expresa en placenta, pulmón, hígado, próstata, ovario. ER α y ER β se expresan en células endoteliales y células de músculo liso de varios lechos vasculares, de esta manera median los efectos vasodilatadores de los estrógenos a través de vías genómicas o no genómicas; con el receptor GPER se ha informado que se encuentra en la membrana plasmática, presuntamente mediando los efectos no genómicos de los estrógenos. (Bai y cols., 2020; Mata y cols., 2015; Paterni y cols., 2014; Mishra y cols., 2019)

Vía genómica y no genómica

Varios estudios han demostrado un papel de los estrógenos en la promoción de la angiogénesis y vasodilatación de la vasculatura materna. Sus efectos están mediados por mecanismos genómicos y no genómicos. La vía genómica empieza cuando este se une a su receptor, se dimeriza y regula la transcripción de genes, esta vía tiene un inicio retardado pero su duración es prolongada; en cambio la vía no genómica incluye la participación de receptores de membrana (GPR30) produciendo segundos mensajeros; en comparación con la anterior vía esta tiene un inicio rápido y duración breve.

E2 induce efectos vasculares genómicos a largo plazo, como la estimulación del crecimiento de las células endoteliales, la regulación positiva de la NO sintasa endotelial y su consecuente producción de NO, aumento de la actividad de la ciclooxigenasa y producción de PGI₂, inhibición de la proliferación de músculo liso y regulación a la baja de los canales de Ca²⁺ y PKC de músculo liso.

E2 también causa efectos vasodilatadores no genómicos rápidos a través de la activación de las vías de hiperpolarización y NO dependientes del endotelio, PGI₂ e inhibición de los mecanismos de contracción de músculo liso dependientes de Ca²⁺. Además de sus efectos sobre el crecimiento y la proliferación de las células vasculares. La regulación positiva de prostaciclina y NO podría estar parcialmente mediada, a parte de E2, por la regulación positiva de VEGF; a su vez, el NO estimula la síntesis de VEGF por las células endoteliales.

E2 también podría afectar la deposición / degradación de la matriz extracelular y, a su vez, causa cambios estructurales y remodelación de los vasos sanguíneos. Entre otros efectos del estrógeno, también incluyen una disminución de la expresión de ET-1 y una mayor producción de prostaglandina, así como efectos sobre las vías de señalización de MAPK y ERK. (Lahm y cols., 2007; Berkane y cols., 2017; Mata y cols., 2015; Scott y cols., 2007)

Estrógenos y regulación del tono.

- ❖ Se ha reportado que hay un aumento de receptores a estrógenos en la arteria uterina de la rata durante y después del embarazo normotenso sugiriendo una dependencia de este tejido a los estrógenos, teniendo un papel funcional asociado con el crecimiento y dilatación de la arteria uterina durante el embarazo para proporcionar un flujo sanguíneo adecuado al volumen creciente del útero. (Leiberman y cols., 1993; Bai y cols., 2020; Mandalá, 2020)
- ❖ Las remodelaciones vasculares mejoran el flujo mediante la alza o baja de receptores a estrógenos o relaxina en las diferentes capas arteriales, influyendo en la respuesta de cada lecho vascular frente a estímulos como lo es la hipertensión arterial.

- (Vodstrcil y cols., 2012; Leo y cols., 2017; Leiberman y cols., 1993; Bai y cols., 2020; Alomaka, 1993; Mata y cols., 2015; Ferreira y cols., 2009)
- ❖ Hay correlación entre el aumento de esta hormona y el incremento en la expresión de metaloproteinasas de matriz. (Mandalà y cols., 2020; Ren y cols., 2018)
 - ❖ Los estrógenos regula las vías de señalización de vasodilatadores como NO, regulando el tono vascular. (Berndt y cols., 2006; Bais y cols., 2020; Iranzo y cols., 2011; Van Drongelen y cols., 2014; Marshall, 2018; Barrientos y cols., 2017; Hemnes y cols., 2015; Hale y cols., 2011)
 - ❖ Regula a la baja la expresión de AT₁ (que es un vasoconstrictor) y a la alza AT₂ (vasodilatador), interfiriendo con el efecto de AngII sobre la resistencia vascular. (Mishra y cols., 2019)
 - ❖ La relaxina, progesterona y estrógenos previenen un aumento de la presión arterial al estimular la secreción de vasopresina y aumentar la retención de agua. (Chung y cols., 2014 y Leo y cols., 2017; Marshall y cols., 2018; Fisher y cols., 2002; Vodstrcil y cols., 2012)
 - ❖ Promueven la angiogénesis y vasodilatación en las arterias maternas. (Berkane y cols., 2017; Bai y cols., 2020; Napso y cols., 2018; Banerjee y cols., 2017; Boeldt y cols., 2017)

Vía de señalización en condiciones normotensas

Los estrógenos aumentan los canales piezo-1 (PZ1) y la conexina 43 para inducir una mayor producción de calcio intracelular y NO. Se ha demostrado que las células endoteliales producen episodios de explosión de Ca²⁺ transitorios en respuesta de estímulos vasodilatadores y que dependen de la unión gap a través de esta conexina, de esta manera mantienen el flujo sanguíneo.

El estradiol regula la expresión de los receptores CRLR (receptor similar de calcitonina) y RAMP1 (proteína modificadora de la actividad del receptor 1), con estos receptores aumenta la sensibilidad de péptidos vasoactivos como adrenomedulina (AM), que media la vasodilatación por la vía NO-cGMP-K_{Ca}; y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que media una vasodilatación independiente de NO.

Los estrógenos pueden inducir síntesis rápida de NO mediante la activación de los ER asociados a la membrana plasmática, activando la vía ERK1/2 y PI3K/PKB. También inducen la producción de PGI₂ a través de la regulación positiva de la fosfolipasa A y la expresión de COX-1.

La expresión del receptor de angiotensina tipo 2 (AT₂) se regula a la alza a través del receptor ERβ, por lo que hay un efecto vasodilatador a través de la Ang II. Algunos

estudios han sugerido un papel potencial para los subtipos de receptores Ang II en el control de la PA en ratas gestantes; sin embargo, la regulación de la PA es un proceso complejo que involucra cambios en los mecanismos de control renal, neural, hormonal y vascular.

ER β también regulan la producción de H₂S que es un vasodilatador potente mediante la regulación positiva de VEGF. El H₂S se encuentra en la mayoría de las arterias, es sintetizado por células endoteliales y células del musculo liso.

Hay regulación positiva de canales de potasio activados por calcio (BK_{Ca}) mediante una regulación al alza de liberación de calcio por canales de rianodina (RyR) en el retículo sarcoplásmico. La mayor expresión de ERK1/2 regula negativamente la vía de señalización de PKC, reduciendo la polimerización de actina y el tono vascular. (Mandalà y cols., 2020; Stennett y cols., 2009; Boeldt y cols., 2017)

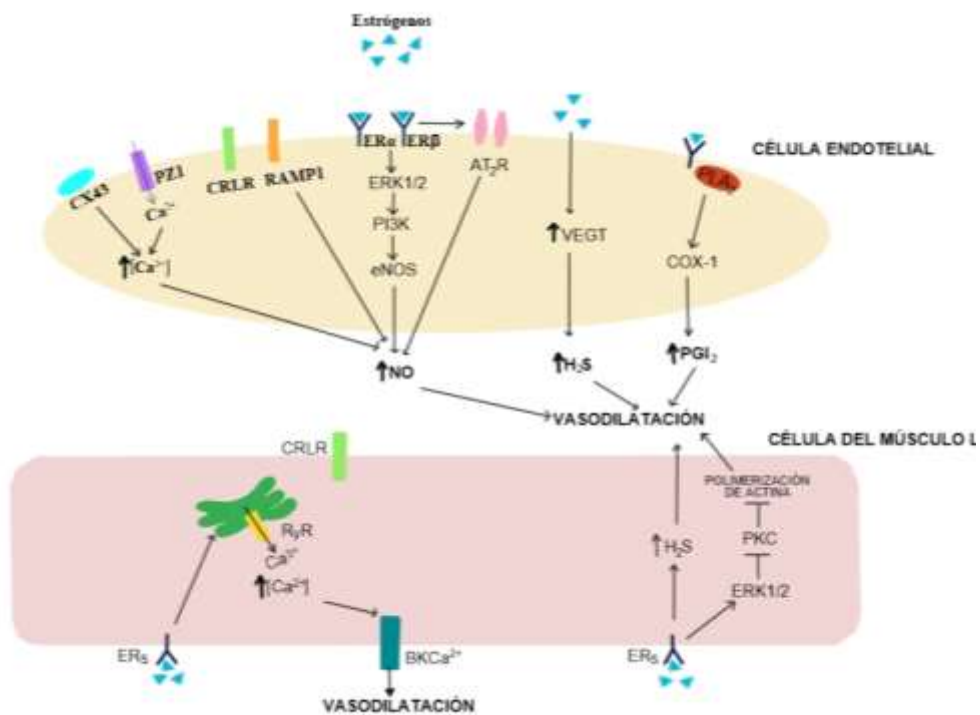


Figura 15. Vía de señalización en arterias uterinas bajo condiciones de gestación normotensa. (Mandalà y cols., 2020)

11 Conclusiones

Cambios maternos en el sistema cardiovascular en normotensión

Hemodinámicos

- ❖ Volumen sanguíneo y gasto cardíaco aumentan; sin embargo, no aumenta la presión arterial. Se puede explicar por una disminución general de la resistencia vascular, aumento de vasodilatadores derivados de endotelio (NO, EDHF, PGI₂) mediado por hormonas, una regulación a la alza del sistema-renina-angiotensina debido a la vasodilatación que es máxima a mediados de la gestación, y una atenuación de los efectos vasoconstrictores (Ang II, ET-1).
- ❖ La explicación de la caída de la presión arterial que se produce en ratas preñadas no está clara es dada por, efectos de algunas sustancias hipotensoras en la placenta, el efecto del sistema angiotensina-renina y actividad del factor relajante derivado del endotelio.

Estructurales

- ❖ Hay aumento de distensibilidad aórtica relacionada con cambios intrínsecos de la pared arterial mediados por estrógenos (fragmentación de fibras reticulares, pérdida de fibras elásticas, hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso) Este mecanismo podría ser responsable en las dilataciones pulmonares en gestación.
- ❖ Este mecanismo puede ser parcialmente responsable de las dilataciones pulmonares durante la gestación.
- ❖ El estímulo principal para la remodelación del ventrículo izquierdo durante el embarazo normal es la sobrecarga de volumen, que conduce a una remodelación cardíaca compensatoria que incluye una dilatación leve progresiva de todas las cámaras cardíacas y un aumento de la masa del ventrículo.
- ❖ Las respuestas endoteliales incluyen secreción alterada de moléculas vasoactivas, cambios en la permeabilidad y la formación de nuevos tipos de conexiones entre células adyacentes.

Cambios maternos en hipertensión crónica

Hemodinámicos.

- ❖ Volumen sistólico disminuye. Una razón podría ser una precarga más baja en el corazón, como resultado del aumento reducido del volumen intravascular en la hipertensión crónica.
- ❖ Tanto el volumen sistólico, gasto cardíaco y resistencia vascular, están influenciados por características maternas como edad, altura y peso; por lo que a mayor edad materna los porcentajes de cambio son más altos.

- ❖ También se observó que a mayor edad, mayor es la presión arterial y pulmonar por lo que a medida que avanza la gestación el porcentaje de cambio en la presión sería más grande. Con los cambios de población demográfica actuales, donde las mujeres deciden embarazarse a edades más avanzadas, el embarazo podría ser un estado de fisiológico benigno.

Estructurales

- ❖ Hay depósito de colágeno y fibronectina con un aumento de la relación colágeno y elastina. También existe un aumento en la rigidez arterial (relacionada en parte con la edad) debido a una remodelación y organización de la pared vascular, incluyendo fractura de la fibra elastina, aumento del material colágeno, componentes fibróticas, deposición de calcio y alteración del fenotipo de las células lisas musculares.
- ❖ Las MMPs ayudan a la reducción vascular y vasodilatación sistémica del embarazo normal; sin embargo, hay una disminución de esta en las arterias maternas bajo hipertensión crónica.

Contribución de estrógeno

- ❖ Las remodelaciones vasculares mejoran el flujo mediante la alza o baja de receptores a estrógenos o relaxina en las diferentes capas arteriales, influyendo en la respuesta de cada lecho vascular frente a estímulos como lo es la hipertensión arterial.
- ❖ Hay correlación entre el aumento de esta hormona y el incremento en la expresión de metaloproteinasas de matriz.
- ❖ Los estrógenos regulan las vías de señalización de vasodilatadores como NO, regulando el tono vascular.
- ❖ Regula a la baja la expresión de AT1 (que es un vasoconstrictor) y al alza AT2 (vasodilatador), interfiriendo con el efecto de Ang II sobre la resistencia vascular.
- ❖ La relaxina, progesterona y estrógenos previenen un aumento de la presión arterial al estimular la secreción de vasopresina y aumentar la retención de agua.
- ❖ Promueven la angiogénesis y vasodilatación en las arterias maternas.

- ▶ El embarazo es una condición fisiológica que activa diversos y complejos mecanismos que generan cambios vasculares caracterizados por mayor capacidad de relajación vascular a expensas particularmente de mecanismos endoteliales, hipertrofia e hiperplasia muscular, incremento en la distensibilidad vascular, y angiogénesis y disminución de las resistencias vasculares. Aunque estos cambios se han descrito principalmente en arterias uterinas también se observan en la aorta y en la arteria pulmonar.

- ▶ Un efecto consistente y corroborado en modelos animales de experimentación es la reducción de las resistencias vasculares sistémicas asociado a una disminución de la presión arterial sistémica. Este efecto se ha corroborado en embarazo con normotensión y con hipertensión sistémica preexistente, tanto en mujeres como en animales de experimentación.
- ▶ El embarazo asociado a patologías preexistentes en la madre como hipertensión arterial sistémica e hipertensión arterial pulmonar se considera habitualmente un factor de riesgo de movilidad-mortalidad materno-infantil.
- ▶ Sin embargo, y ya que durante el embarazo se activan mecanismos que contrarrestan los cambios funcionales y estructurales de los vasos arteriales generados por hipertensión arterial sistémica crónica, y probablemente hipertensión arterial pulmonar, el encontrar los mecanismos involucrados podría ser de gran impacto en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica crónica.
- ▶ Se requieren realizar estudios que clarifiquen los cambios funcionales y estructurales de la aorta y de la arteria pulmonar, así como los mecanismos involucrados durante el embarazo normal y con hipertensión arterial sistémica crónica.

12 Perspectivas

Para complementar el trabajo se necesitan estudios que evalúen y describan los efectos de la gestación en anillos de aorta y de arterial pulmonar en condiciones de normotensión y de hipertensión arterial crónica. Los mejores biomodelos para estudiarlos serían las ratas espontáneamente hipertensas (SH) y su control normotenso Wistar-Kyoto.

En particular, falta mucho camino para entender los mecanismos involucrados durante la gestación en las arterias pulmonares, aunque se piensa que es similar a la vasculatura sistémica, realizar reactividad vascular sería una buena forma de dilucidar el tema.

Además, comprender los mecanismos por los cuales los estrógenos u otros factores fisiológicos, interactúan y regulan la remodelación vascular y la hemodinámica de la circulación materna, podrían ayudar en el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para la prevención eficiente en la hipertensión arterial crónica durante el embarazo. Además de entender si el embarazo por sí solo es una protección para este grupo de población.

13 Referencias

1. Ahokas, R. A., & Sibai, B. M. (1990). The relationship between experimentally determined litter size and maternal blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(3), 841–847. doi:10.1016/0002-9378(90)91021-4
2. Aloamaka, C. P., Ezimokhai, M., & Morrison, J. (1993). The role of endothelium in phenylephrine- and potassium-induced contractions of the rat aorta during pregnancy. *Research in experimental medicine*, 193(6), 407–417. doi.org/10.1007/BF02576249
3. Andersen, M. D., Alstrup, A. K. O., Duvald, C. S., Mikkelsen, E. F. R., Vendelbo, M. H., Ovesen, P. G., & Pedersen, M. (2018). Animal Models of Fetal Medicine and Obstetrics. *Experimental Animal Models of Human Diseases - An Effective Therapeutic Strategy*, 343-373. doi:10.5772/intechopen.74038.
4. Anuk, A. T., Tanacan, A., Yetiskin, F., Buyuk, G. N., Senel, S. A., Keskin, H. L., Moraloglu, O., & Uygur, D. (2021). Doppler assessment of the fetus in pregnant women recovered from COVID-19. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 47(5), 1757–1762. doi:10.1111/jog.14726
5. Ayala, D. E., Hermida, R. C., Mojón, A., Fernández, J. R., Silva, I., Ucieda, R., & Iglesias, M. (1997). Blood pressure variability during gestation in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension*. 30 (3 Pt 2), 611–618. doi.org/10.1161/01.HYP.30.3.611
6. Bai, J., Qi, Q. R., Li, Y., Day, R., Makhoul, J., Magness, R. R., & Chen, D. B. (2020). Estrogen Receptors and Estrogen-Induced Uterine Vasodilation in Pregnancy. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4349. doi.org/10.3390/ijms21124349
7. Bamfo, J., Kametas, N., Nicolaides, K., & Chambers, J. (2007). Maternal left ventricular diastolic and systolic long-axis function during normal pregnancy. *European Journal of Echocardiography*, 8(5), 360–368. doi:10.1016/j.euje.2006.12.004
8. Banerjee, D., & Ventetuolo, C. (2017). Pulmonary Hypertension in Pregnancy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 38(02), 148–159. doi:10.1055/s-0037-1602242
9. Barrientos, G., Pussetto, M., Rose, M., Staff, A. C., Blois, S. M., & Toblli, J. E. (2017). Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *MHR: Basic Science of Reproductive Medicine*, 23(7), 509–519. doi:10.1093/molehr/gax024
10. Baumbach, G. L., & Heistad, D. D. (1989). Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension*, 13(6 Pt 2), 968–972. doi:10.1161/01.hyp.13.6.968
11. Berkane, N., Liere, P., Oudinet, J. P., Hertig, A., Lefèvre, G., Pluchino, N., Schumacher, M., & Chabbert-Buffet, N. (2017). From Pregnancy to Preeclampsia: A Key Role for Estrogens. *Endocrine reviews*, 38(2), 123–144. doi: 10.1210/er.2016-1065

12. Berndt, S., d' Hauterive, S. P., Blacher, S., Péqueux, C., Lorquet, S., Munaut, C, Foidart, J.-M. (2006). Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *The FASEB Journal*, 20(14), 2630–2632. doi:10.1096/fj.06-5885fje
13. Boeldt, D. S., & Bird, I. M. (2017). Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *The Journal of endocrinology*, 232(1), R27–R44. doi: 10.1530/JOE-16-0340
14. Bosio, P. (1999). Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 94(6), 978–984. doi:10.1016/s0029-7844(99)00430-5
15. Buhimschi, C. S., Gokdeniz, R., Saade, G. R., Buhimschi, I. A., & Garfield, R. E. (1999). The effect of chronic nitric oxide synthase inhibition on blood pressure and heart rate in unrestrained pregnant rats as recorded by radiotelemetry. *American journal of obstetrics and gynecology*, 181(1), 159–164. doi:10.1016/s0002-9378(99)70453-9
16. Butte, NF., Hopkinson, JM., Nicolson, MA (1997) Leptin in Human Reproduction: Serum Leptin Levels in Pregnant and Lactating Women, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 82 (2),pp 585–589. doi: 10.1210/jcem.82.2.3731.
17. Bramham, K., Parnell, B., Nelson-Piercy, C., Seed, P. T., Poston, L., & Chappell, L. C. (2014). Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 348(apr15 7), g2301–g2301. doi:10.1136/bmj.g2301
18. Carlin, A., Alfirevic, X (2008) Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Elsevier*, 22(5), 801-823. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005
19. Carreño, JE., Apablaza, F., Ocaranza, M y Jalil, J (2006) Hipertrofia cardíaca: eventos moleculares y celulares. *Cardiac Hypertrophy: Molecular and Cellular Events*, 59 (5), 473-486. Doi: 10.1157/13087900
20. Castleman, J. S., Ganapathy, R., Taki, F., Lip, G. Y. H., Steeds, R. P., & Kotecha, D. (2016). Echocardiographic Structure and Function in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation: Cardiovascular Imaging*, 9(9), e004888. doi:10.1161/circimaging.116.004888
21. Chung, E., Leinwand, L. (2014). Pregnancy as a cardiac stress model. *Cardiovascular research*, 101(4), 561–570. doi: 10.1093/cvr/cvu013
22. Dechanet C, Fort A, Barbero-Camps E, Dechaud H, Richard S, Virsolvy A (2011) Vasoconstricción dependiente de endotelina en la arteria uterina humana: aplicación a la preeclampsia. *PLoS ONE* 6 (1): e16540. doi:10.1371/journal.pone.0016540
23. Desai, D. K., Moodley, J., & Naidoo, D. P. (2004). Echocardiographic Assessment of Cardiovascular Hemodynamics in Normal Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 104(1), 20–29. doi:10.1097/01.aog.0000128170.15161.1d
24. Doggrell, S. (1998). Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovascular Research*, 39(1), 89–105. doi:10.1016/s0008-6363(98)00076-5

25. Easterling, TR; Benedetti, TJ; Schmucker, BC; Carlson, K; Millard, SP; (1991) Maternal hemodynamics and aortic diameter in normal and hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol.* 78(6): 1073–1077. PMID:1945210
26. Edouard, D. A., Pannier, B. M., London, G. M., Cuche, J. L., & Safar, M. E. (1998). Venous and arterial behavior during normal pregnancy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 274(5), H1605–H1612. doi:10.1152/ajpheart.1998.274.5.h1605
27. Eghbali, M., Deva, R., Alioua, A., Minosyan, T., Ruan, H., Wang, Y., Toro, I y Stefani, E (2005) Molecular and functional signature of heart hypertrophy during pregnancy. *Circulation Research*, 96(11), 1208–1216. doi: 10.1161/01.RES.0000170652.71414.16
28. Elkayam, U; Goland, S; Pieper, P; Silverside, C (2016) High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol.* 68(4): 396–410. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.048
29. Ferreira, V. M., Gomes, T. S., Reis, L. A., Ferreira, A. T., Razvickas, C. V., Schor, N., & Boim, M. A. (2009). Receptor-Induced Dilatation in the Systemic and Intrarenal Adaptation to Pregnancy in Rats. *PLoS ONE*, 4(3), e4845. doi:10.1371/journal.pone.0004845
30. Fisher, C. (2002). Is the Pregnancy Hormone Relaxin Also a Vasodilator Peptide Secreted by the Heart? *Circulation*, 106(3), 292–295. doi:10.1161/01.cir.0000025630.05387.45
31. Fukushima, T. (1999). Hemodynamic patterns of women with chronic hypertension during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(6), 1584–1592. doi:10.1016/s0002-9378(99)70055-4
32. Fournier, S. B., Kallontzi, S., Fabris, L., Love, C., & Stapleton, P. A. (2019). Effect of Gestational Age on Maternofetal Vascular Function Following Single Maternal Engineered Nanoparticle Exposure. *Cardiovascular Toxicology*. 19, 321–333 doi:10.1007/s12012-019-09505-0
33. Gilli, F., DiSano, K. D., & Pachner, A. R. (2020). SeXX Matters in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 11, 616. doi:10.3389/fneur.2020.00616
34. Gilson, G. J., Mosher, M. D., & Conrad, K. P. (1992). Systemic hemodynamics and oxygen transport during pregnancy in chronically instrumented, conscious rats. *The American journal of physiology*, 263(6 Pt 2), H1911–H1918. Doi:10.1152/ajpheart.1992.263.6.H1911
35. Gokina, N. I., Kuzina, O. Y., & Vance, A. M. (2010). Augmented EDHF signaling in rat uteroplacental vasculature during late pregnancy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 299(5), H1642–H1652. doi:10.1152/ajpheart.00227.2010
36. Golińska-Grzybała, K., Wiecheć, M., Goliński, B., Rostoff, P., Furman-Niedziejko, A., Gackowski, A., Nessler, J., Gajos, G., & Konduracka, E. (2018). Pulmonary artery dilatation during normal pregnancy. *Kardiologia polska*, 76(11), 1542–1550. doi:10.5603/KP.a2018.0153
37. Hale, S. A., Weger, L., Mandala, M., & Osol, G. (2011). Reduced NO signaling during pregnancy attenuates outward uterine artery remodeling by altering MMP expression and

- collagen and elastin deposition. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 301(4), H1266–H1275. doi:10.1152/ajpheart.00519.2011
38. Hemnes, A. R., Kiely, D. G., Cockrill, B. A., Safdar, Z., Wilson, V. J., Al Hazmi, M., Preston, I. R., MacLean, M. R., & Lahm, T. (2015). Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulmonary circulation*, 5(3), 435–465. doi: 10.1086/682230
 39. Iacono, A., Bianco, G., Mattace Raso, G., Esposito, E., d' Emmanuele di Villa Bianca, R., Sorrentino, R., Meli, R. (2009). Maternal Adaptation in Pregnant Hypertensive Rats: Improvement of Vascular and Inflammatory Variables and Oxidative Damage in the Kidney. *American Journal of Hypertension*, 22(7), 777–783. doi: 10.1038/ajh.2009.68.
 40. Iranzo, M; Gorostid, M; Álvarez-Navascuésb, R (2011). Hipertensión arterial y embarazo. *NefroPlus*. 4 (2),1-56
 41. Isabelle, M., Simonet, S., Ragonnet, C., Sansilvestri-Morel, P., Clavreul, N., Vayssettes-Courchay, C., & Verbeuren, T. J. (2012). Chronic Reduction of Nitric Oxide Level in Adult Spontaneously Hypertensive Rats Induces Aortic Stiffness Similar to Old Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Vascular Research*, 49(4), 309–318. doi:10.1159/000337470
 42. Jun, S. S., Chen, Z., Pace, M. C., & Shaul, P. W. (1998). Estrogen upregulates cyclooxygenase-1 gene expression in ovine fetal pulmonary artery endothelium. *The Journal of clinical investigation*, 102(1), 176–183. doi:10.1172/JCI2034
 43. Kalafat, E., Perry, H., Bowe, S., Thilaganathan, B., & Khalil, A. (2020). Prognostic Value of Maternal Cardiovascular Hemodynamics in Women With Gestational Hypertension and Chronic Hypertension in Pregnancy. *Hypertension*, 72(2) doi:10.1161/hypertensionaha.120.14982
 44. Kattah, A., Garovic, V. (2013). The management of hypertension in pregnancy. *Advances in chronic kidney disease*, 20(3), 229–239. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.014
 45. Kelly, B. A; Bons, B,C; Poston, L (2003). Gestational profile of matrix metalloproteinases in rat uterine artery. *Molecular Human Reproduction*, 9(6), 351–358. doi:10.1093/molehr/gag043
 46. Kim, M. J., Seo, J., Cho, K. I., Yoon, S. J., Choi, J. H., & Shin, M. S. (2016). Echocardiographic Assessment of Structural and Hemodynamic Changes in Hypertension-Related Pregnancy. *Journal of cardiovascular ultrasound*, 24(1), 28–34. <https://doi.org/10.4250/jcu.2016.24.1.28>
 47. Kojima M, Asano M, Aoki K, Yamamoto M and Matsuda T (1989) Decrease in alpha 1-adrenoceptor reserve in mesenteric arteries isolated from spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*, 7(11), 873–878. doi:10.1097/00004872-198911000-00004
 48. Lahm, T., Patel, K. M., Crisostomo, P. R., Markel, T. A., Wang, M., Herring, C., & Meldrum, D. R. (2007). Endogenous estrogen attenuates pulmonary artery vasoreactivity and acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the effects of sex and menstrual cycle. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 293(3), E865–E871. doi.org/10.1152/ajpendo.00201.2007

49. Lansman, S., Goldberg, J., Kai, M., Tang, G., Malekan, R. and Spielvogel, D., (2017). Aortic surgery in pregnancy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.153(2) doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.06.015
50. Leeman, L (2016) Hypertensive Disorders of Pregnancy. *American Family Physician*. 93 (2). PMID: 26926408
51. Leiberman, J. R., Wiznitzer, A., Glezerman, M., Feldman, B., Levy, J., & Sharoni, Y. (1993). Estrogen and progesterone receptors in the uterine artery of rats during and after pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 51(1), 35–40. Doi:10.1016/0028-2243(93)90188-i
52. Leo, C; Jelinic, M; Ng, H. H; Marshall, S. A; Novak, J; Tare, M; Conrad, K. P; Parry, L. J. (2017). Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond. *British journal of pharmacology*. 174(10). doi: 10.1111/bph.13614
53. Lindsay, G., Ragonnet, C., Chimenti, S., Villeneuve, N., & Vayssettes-Courchay, C. (2016). Age and hypertension strongly induce aortic stiffening in rats at basal and matched blood pressure levels. *Physiological Reports*, 4(10), e12805. doi:10.14814/phy2.12805
54. Lundgren, Y., Karlsson, K., & Ljungblad, U. (1979). Circulatory Changes during Pregnancy in Spontaneously and Renal Hypertensive Rats. *Clinical Science*, 57(s5), 337s–339s. doi: 10.1042/cs057337s
55. Malha, L., Sison, C. P., Helseth, G., Sealey, J. E., & August, P. (2018). Renin-Angiotensin-Aldosterone Profiles in Pregnant Women With Chronic Hypertension Novelty and Significance. *Hypertension*, 72(2), 417–424. doi:10.1161/hypertensionaha.118.10854
56. Mandalà M. (2020). Influence of Estrogens on Uterine Vascular Adaptation in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2592. doi:10.3390/ijms21072592
57. Marshall, S. A., Senadheera, S. N., Jelinic, M., O'Sullivan, K., Parry, L. J., & Tare, M. (2018). Relaxin Deficiency Leads to Uterine Artery Dysfunction During Pregnancy in Mice. *Frontiers in physiology*, 9, 255. doi:10.3389/fphys.2018.00255
58. Martínez, Diana Otero, Otero-Pereiro, Luis-L., & González-Fernandez, Vladimir. (2014). Análisis del comportamiento del material de la arteria aorta ascendente para su modelación. *Ingeniería Mecánica*, 17(2), 108-117.
59. Martinez-Quinones, P., McCarthy, C. G., Watts, S. W., Klee, N. S., Komic, A., Calmasini, F. B., ... Wenceslau, C. F. (2018). Hypertension Induced Morphological and Physiological Changes in Cells of the Arterial Wall. *American Journal of Hypertension*, 31(10), 1067–1078.. doi:10.1093/ajh/hpy083
60. Mata, K. M., Li, W., Reslan, O. M., Siddiqui, W. T., Opsasnick, L. A., & Khalil, R. A. (2015). Adaptive increases in expression and vasodilator activity of estrogen receptor subtypes in a blood vessel-specific pattern during pregnancy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 309(10). doi: 10.1152/ajpheart.00532.2015

61. Mishra, J. S., Te Riele, G. M., Qi, Q. R., Lechuga, T. J., Gopalakrishnan, K., Chen, D. B., & Kumar, S. (2019). Estrogen Receptor- β Mediates Estradiol-Induced Pregnancy-Specific Uterine Artery Endothelial Cell Angiotensin Type-2 Receptor Expression. *Hypertension* 74(4), 967–974. Doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13429
62. Mulvany, M. J., Baumbach, G. L., Aalkjaer, C., Heagerty, A. M., Korsgaard, N., Schiffrin, E. L., & Heistad, D. D. (1996). Vascular remodeling. *Hypertension*, 28(3), 505–506.
63. Napso, T., Yong, H., Lopez-Tello, J., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2018). The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Frontiers in physiology*, 9, 1091. doi:10.3389/fphys.2018.01091
64. Ognibene, D. T., Carvalho, L. C., Costa, C. A., Rocha, A. P., de Moura, R. S., & Castro Resende, A. (2012). Role of renin-angiotensin system and oxidative status on the maternal cardiovascular regulation in spontaneously hypertensive rats. *American journal of hypertension*, 25(4), 498–504. doi:10.1038/ajh.2011.253
65. Qingyou, Z., Junbao, D., Weijin, Z., Hui, Y., Chaoshu, T., & Chunyu, Z. (2004). Impact of hydrogen sulfide on carbon monoxide/heme oxygenase pathway in the pathogenesis of hypoxic pulmonary hypertension. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 317(1), 30–37. doi:10.1016/j.bbrc.2004.02.176
66. Orabona, R., Sciatti, E., Vizzardì, E., Bonadei, I., Metra, M., Sartori, E., Frusca, T., Pinna, A., Bellocco, R., & Prefumo, F. (2021). Maternal hemodynamics, arterial stiffness and elastic aortic properties in twin pregnancy. *Physiological measurement*, 41(12), 125001. Doi:10.1088/1361-6579/abb760
67. Osol, G., & Mandala, M. (2009). Maternal Uterine Vascular Remodeling During Pregnancy. *Physiology*, 24(1), 58–71. doi:10.1152/physiol.00033.2008
68. Ou, M., Dang, Y., Mazzuca, M. Q., Basile, R., & Khalil, R. A. (2014). Adaptive regulation of endothelin receptor type-A and type-B in vascular smooth muscle cells during pregnancy in rats. *Journal of cellular physiology*, 229(4), 489–501. Doi:10.1002/jcp.24469
69. Palmer, S. K., Zamudio, S., Coffin, C., Parker, S., Stamm, E., & Moore, L. G. (1992). Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow redistribution in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 80(6), 1000–1006. PMID: 1448242.
70. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. (2014) Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 90:13-29. PMID: 24971815
71. Peraçoli, José Carlos, Rudge, Marilza Vieira Cunha, Sartori, Maria Salete, & Franco, Roberto Jorge da Silva. (2001). Effects of hypertension on maternal adaptations to pregnancy: experimental study on spontaneously hypertensive rats. *Sao Paulo Medical Journal*, 119(2), 54-58. Doi:10.1590/S1516-31802001000200003

72. Pinet, K., & McLaughlin, K. A. (2019). Mechanisms of physiological tissue remodeling in animals: Manipulating tissue, organ, and organism morphology. *Developmental Biology*, 451 (2),134-145, doi:10.1016/j.ydbio.2019.04.001
73. Rachev, A., Stergiopulos, N., & Meister, J.-J. (1996). Theoretical study of dynamics of arterial wall remodeling in response to changes in blood pressure. *Journal of Biomechanics*, 29(5), 635–642. doi:10.1016/0021-9290(95)00108-5
74. Ren, Z., Cui, N., Zhu, M., & Khalil, R. A. (2018). Placental growth factor reverses decreased vascular and uteroplacental MMP-2 and MMP-9 and increased MMP-1 and MMP-7 and collagen types I and IV in hypertensive pregnancy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 315(1), H33–H47. doi:10.1152/ajpheart.00045.2018
75. Renna, N. F., de Las Heras, N., & Miatello, R. M. (2013). Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *International journal of hypertension*, 2013, 808353. Doi:10.1155/2013/808353
76. Robson, S. C., Hunter, S., Boys, R. J., & Dunlop, W. (1991). Serial changes in pulmonary haemodynamics during human pregnancy: a non-invasive study using Doppler echocardiography. *Clinical Science*, 80(2), 113–117. doi:10.1042/cs0800113
77. Seely, E. W., & Ecker, J. (2014). Chronic Hypertension in Pregnancy. *Circulation*, 129(11), 1254–1261. doi:10.1161/circulationaha.113.003904
78. Sharma, R., Kumar, A., & Aneja, G. K. (2016). Serial Changes in Pulmonary Hemodynamics During Pregnancy: A Non-Invasive Study Using Doppler Echocardiography. *Cardiology research*, 7(1), 25–31. Doi:10.14740/cr448w
79. Scott, P. A., Tremblay, A., Brochu, M., & St-Louis, J. (2007). Vasorelaxant action of 17 -estradiol in rat uterine arteries: role of nitric oxide synthases and estrogen receptors. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 293(6), H3713–H3719. doi: 10.1152/ajpheart.00736.2007.
80. Schiffrin, E. L. (2011). Vascular Remodeling in Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Hypertension*, 59(2), 367–374. doi:10.1161/hypertensionaha.111.187021
81. Sima, R. M., Fındeklee, S., Bădărău, I. A., Poenaru, M. O., Scheau, C., & Pleș, L. (2021). Comparison of maternal third trimester hemodynamics between singleton pregnancy and twin pregnancy. *Journal of perinatal medicine*, 49(5), 566–571. doi:10.1515/jpm-2020-0169
82. Slangen, B. F. M., Out, I. C. M., Janssen, B. J. A., & Peeters, L. L. H. (1997). Blood pressure and heart rate variability in early pregnancy in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 273(4), H1794–H1799. doi:10.1152/ajpheart.1997.273.4.h1794
83. Slangen, B. F., Out, I. C., Verkeste, C. M., & Peeters, L. L. (1996). Hemodynamic changes in early pregnancy in chronically instrumented, conscious rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 270(5), H1779–H1784. doi:10.1152/ajpheart.1997.272.2.h695

84. Small, H. Y., Morgan, H., Beattie, E., Griffin, S., Indahl, M., Delles, C., & Graham, D. (2016). Abnormal uterine artery remodelling in the stroke prone spontaneously hypertensive rat. *Placenta*, 37, 34–44. Doi:10.1016/j.placenta.2015.10.022
85. Stennett, A. K., Qiao, X., Falone, A. E., Koledova, V. V., & Khalil, R. A. (2009). Increased vascular angiotensin type 2 receptor expression and NOS-mediated mechanisms of vascular relaxation in pregnant rats. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 296(3), H745–H755. Doi:10.1152/ajpheart.00861.2008
86. Takiuti, N. H., Carvalho, M. H. C., Kakhale, S., Nigro, D., Barbeiro, H. V., & Zugaib, M. (1999). The effect of chronic nitric oxide inhibition on vascular reactivity and blood pressure in pregnant rats. *Sao Paulo Medical Journal*, 117(5), 197–204. doi:10.1590/s1516-31801999000500004
87. Tanacan, A., Erol, S. A., Turgay, B., Anuk, A. T., Secen, E. I., Yegin, G. F., Ozyer, S., Kirca, F., Dinc, B., Unlu, S., Yapar Eyi, E. G., Keskin, H. L., Sahin, D., Surel, A. A., & Tekin, O. M. (2020). The rate of SARS-CoV-2 positivity in asymptomatic pregnant women admitted to hospital for delivery: Experience of a pandemic center in Turkey. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 253, 31–34. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.07.051
88. Tihtonen, K., Kööbi, T., Huhtala, H., & Uotila, J. (2007). Hemodynamic Adaptation during Pregnancy in Chronic Hypertension. *Hypertension in Pregnancy*, 26(3), 315–328. doi:10.1080/10641950701436016
89. Troiano, JA; Potje, SR; Graton, ME; Cavalari, P; Pereira, AA; Vale, GT; Nakamune, AC; Sumida, DH; Tirapelli, CR; Antoniali, C.(2016) Decreased reactive oxygen species production and NOX1, NOX2, NOX4 expressions contribute to hyporeactivity to phenylephrine in aortas of pregnant SHR. *Life Sci.* 1;144:178-84. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.011
90. Van der Graaf, A. M., Wiegman, M. J., Plösch, T., Zeeman, G. G., van Buiten, A., Henning, R. H., Buikema, H., & Faas, M. M. (2013). Endothelium-dependent relaxation and angiotensin II sensitivity in experimental preeclampsia. *PloS one*, 8(11), e79884. Doi:10.1371/journal.pone.0079884
91. Van Drongelen, J., de Vries, R., Lotgering, F. K., Smits, P., & Spaanderman, M. E. (2014). Functional vascular changes of the kidney during pregnancy in animals: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(11), doi:10.1371/journal.pone.0112084
92. Vinayagam, D., Thilaganathan, B., Stirrup, O., Mantovani, E., & Khalil, A. (2018). Maternal hemodynamics in normal pregnancy: reference ranges and role of maternal characteristics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51(5), 665–671. Doi:10.1002/uog.17504
93. Vodstrcil, L. A., Tare, M., Novak, J., Dragomir, N., Ramirez, R. J., Wlodek, M. E., Conrad, K. P., & Parry, L. J. (2012). Relaxin mediates uterine artery compliance during pregnancy and increases uterine blood flow. *FASEB journal : official publication of the*

- Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(10), 4035–4044.
doi:10.1096/fj.12-210567
94. Webster, L. M., Myers, J. E., Nelson-Piercy, C., Mills, C., Watt-Coote, I., Khalil, A., Seed, P. T., Cruickshank, J. K., & Chappell, L. C. (2019). Longitudinal changes in vascular function parameters in pregnant women with chronic hypertension and association with adverse outcome: a cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 53(5), 638–648. Doi:10.1002/uog.19021
95. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jun;31(7):1650-7. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00162-4
96. Wu, J., Montaniel, K. R., Saleh, M. A., Xiao, L., Chen, W., Owens, G. K., Humphrey, J. D., Majesky, M. W., Paik, D. T., Hatzopoulos, A. K., Madhur, M. S., & Harrison, D. G. (2016). Origin of Matrix-Producing Cells That Contribute to Aortic Fibrosis in Hypertension. *Hypertension*, 67(2), 461–468. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06123>
97. Zhang, Y., Middleton, F., y Faraone, S. (2013). Genetic architecture of Wistar-Kyoto rat and spontaneously hypertensive rat substrains from different sources. *Physiological genomics*, 45(13), 528–538. doi:10.1152/physiolgenomics.00002.2013

14 Anexo


Laboratorio de fisiología cardiovascular

Remodelación funcional y estructural de la aorta y de la arteria pulmonar durante la gestación con hipertensión arterial sistémica crónica (HTAc).

Citlali Olivares Villavicencio

El embarazo es un estado fisiológico en el que se han implantado productos de la concepción ubicados en el útero.

En el embarazo, las adaptaciones cardiovasculares son significativas:

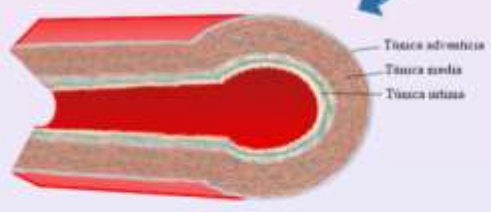


Se presenta una sobrecarga de volumen cardíaco que resulta en hipertrofia excéntrica.

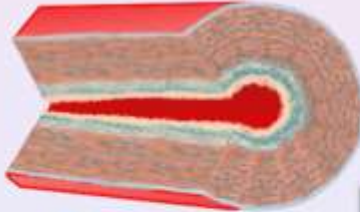
| | Normal | HTAc |
|-----------------------------------|-------------|--------------|
| Frecuencia cardíaca | ↑ 15% | ↑↑ 27% |
| Gasto cardíaco | ↑ 30-50% | ↑↑ 40-80% |
| Presión arterial sistémica | ↓ 10% | ↓↓ 15% |
| Presión arterial pulmonar | Sin cambios | No reportado |

La remodelación vascular es un proceso activo de cambio estructural dependiente de interacciones entre factores de crecimiento, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos.

Normal




HTAc



| | Normal | HTAc |
|------------------------|--|-------------------------------------|
| RV | ↓ | ↑ |
| MMP | ↑ Uterina, aorta | ↓ Uterina, aorta |
| EDHF | ↑ Uterina, aorta, pulmonar | ↑ Aorta |
| PGI₂ | ↑ Uterina, aorta, pulmonar | ↓ Uterina, pulmonar |
| NO | ↑ Uterina, aorta, pulmonar | ↓ Uterina, aorta, pulmonar |
| VEGF | ↑ Uterina | ↓ Uterina |
| ER | ↑ Uterina, aorta, pulmonar | ↓ Aorta, pulmonar |
| RXFP1 | ↑ Uterina, aorta | No reportado |
| AngII | Disminución de respuesta en uterina, aorta | Hipersensibilidad en uterina, aorta |
| ET-1 | ↓ Aorta, pulmonar | ↑ Uterina, pulmonar |

Estrógenos



- ❖ Altera la proliferación de las células del músculo liso vascular y entrada de Ca²⁺.
- ❖ Incrementa síntesis de óxido nítrico y niveles de factores angiogénicos.
- ❖ Reducen presión arterial a través de la vasodilatación

RV: resistencia vascular, MMP: metaloproteinasas, EDHF: factor hiperpolarizante derivado de endotelio, PGI₂: prostaciclina, NO: óxido nítrico, VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular, ER: receptores a estrógenos, RXFP1: receptores a relaxina, AngII: angiotensina II, ET-1: endotelina 1.

Referencias: Han y cols, 2018; Soodi y cols, 2017; Soodi y cols, 2006; Bai y cols, 2020; Irazo y cols, 2011; Marshall, 2018; Barrios y cols, 2017; Van der Graaf y cols, 2015; Van Droogbeest y cols, 2014; Aleksandrov y cols, 1993; Pan y cols, 1998; Isabelle y cols, 2012; Schifflin, 2012; Hernandez y cols, 2018; Hale y cols, 2011; Lebermann y cols, 1983; Sana y cols, 2015; Voderzú y cols, 2012; Lee y cols, 2017; Shemari y cols, 2019; Laban y cols, 2007; Mañá y cols, 2018; Ou y cols, 2011; Debnani y cols, 2011; Desai y cols, 2004; Palovikova y cols, 1999; Golinika-Gryzbele y cols, 2018; Vaziripour y cols, 2018; Kalafat y cols, 2020; Tórramos y cols, 2007; Barrio y cols, 2007; Elkayam y cols, 2017; Corbetta y cols, 2020; Ayala y cols, 1997; Cutler y cols, 2008; Wilton y cols, 2018; Short y cols, 2017; Chung y cols, Bakkaus y cols, 2017; Rabson y cols, 1992; Shama y cols, 2018.