

112424



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

" ABORDAJE PERINATAL DE FETOS AFECTADOS
CON SECUENCIA DE BANDAS AMNIOTICAS:
Etiología Probable de Bandas Amnioticas "

23Δ

T E S I S

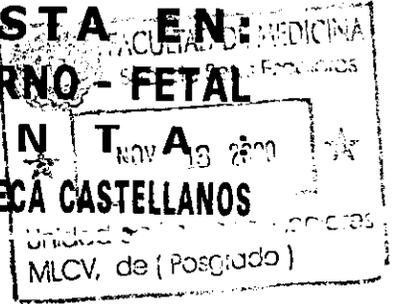
PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN:
MEDICINA MATERNO - FETAL

P R E S E N T A

DR. LUIS ENRIQUE FONSECA CASTELLANOS

164582

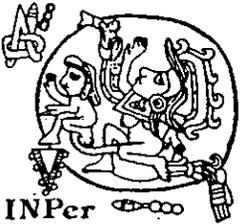


TITULAR: DRA. MA. TERESITA LEIS MARQUEZ
TUTOR: DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

MEXICO, D.F.

2000



DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



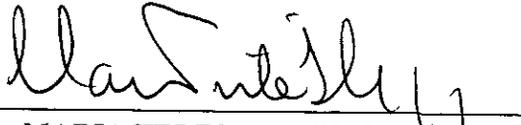
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

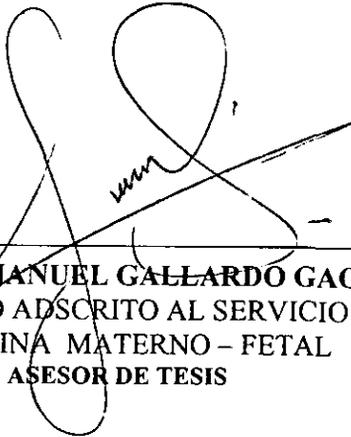
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

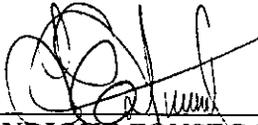
FIRMAS



DRA. MARIA TERESITA LEIS MARQUEZ
MEDICO JEFE DE SERVICIO
MEDICINA MATERNO - FETAL
PROFESOR TITULAR



DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO
MEDICINA MATERNO - FETAL
ASESOR DE TESIS



DR. LUIS ENRIQUE FONSECA CASTELLANOS
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO
SUB-ESPECIALIDAD MEDICINA MATERNO - FETAL
SUSTENTANTE

DEDICATORIA

A LA SAGRADA MEMORIA DE MI PADRE;

A MI VIEJITA, por su amor y apoyo incondicional;

A MIS HERMANOS: Abel, Jorge Alberto y Ricardo Arturo;

A MI HIJO Luis Enrique, la mayor bendición recibida de Dios;

A JACQUELINE, por todo lo que significa en mi vida.

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por todo lo que me ha permitido vivir y tantas cosas buenas que me ha dado

AL INSTITUTO:

por la oportunidad que me brindó

A MIS MAESTROS:

por sus enseñanzas

INDICE

INTRODUCCION	1
MEMBRANAS AMNIOTICAS	
Embriogénesis y Estructura	2
Matriz Extracelular (MEC)	3
Función de la MEC de las Membranas Fetales	5
Componentes Extracelulares	6
(Colágenas, Elastina, Microfibrillas, Fibronectinas, Lamininas)	
Metaloproteasas	10
Otros Factores	
Moléculas de Adhesión Celular	12
Familias	13
Función	15
SECUENCIA DE BANDAS AMNIOTICAS	15
Patogénesis	17
Teorías	18
Factores Desencadenantes: Eventos Moleculares Involucrados	
en la Ruptura de Membranas Amnióticas:	
a) Trauma Materno: a.1.- Directo	20
a.2.- Amniocentesis	21
b) Infección	23
Hormonas	25
Muerte Celular Programada	25
¿ Como podrían estar las moléculas de adhesión celular estar	
involucradas en los mecanismos en cuestión ?	27
<i>En la Formación de la Banda Amniótica</i>	28
<i>En la Adhesión de la Banda al Embrión o al Feto</i>	29

CONCLUSIONES	30
JUSTIFICACION	31
PREGUNTA DE INVESTIGACION E HIPOTESIS	32
BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUCCION

En el primer trimestre del embarazo, la separación de las membranas amniótica y coriónica es normal; están separadas por la cavidad coriónica, ocupada por líquido. Según avanza el embarazo, esta cavidad amniótica se expande para adaptarse al feto en desarrollo, y, eventualmente, la cavidad coriónica es obliterada, y ambas membranas se unen.

La evolución de la separación de las membranas después del primer trimestre es poco definida. Estas pueden unirse, permanecer separadas o pueden romperse llevando a la formación de membranas amnióticas. Esta separación seguida por la ruptura amniótica, se cree que es el mecanismo responsable para la morbi-mortalidad observada en la *secuencia de bandas amnióticas*.

Esta revisión pretende sentar las bases para estudios posteriores, que tendrán como objetivo final, el abordaje perinatal de fetos afectados con esta patología.

A continuación se presentan los aspectos más relevantes que involucran esta secuencia pero antes se presenta una breve revisión sobre aspectos embriológicos, anatómicos y fisiológicos en el desarrollo, estructura y funcionamiento normal de las membranas amnióticas.

Se revisarán teorías propuestas que pretenden explicar la causa de las alteraciones fetales y otros aspectos relacionados. Encontraremos que hasta ahora, no se ha logrado responder a la pregunta del porqué se forman las bandas amnióticas.

Partiremos de posibles mecanismo, que se han postulado como iniciadores y la cascada de eventos moleculares desencadenados a partir de estos.

Es por ello que se revisan aspectos moleculares en la membrana normal y de allí, partiremos para la búsqueda de una posible causa y establecer nuestra hipótesis .

MEMBRANAS AMNIOTICAS

Embriogénesis:

La cavidad amniótica en los humanos, surge como una abertura entre la masa de células internas, o, entre la masa de células internas y el citotrofoblasto durante el proceso conocido como *cavitación*. Esta cavidad crece y es delimitada por células del ectodermo embrionario y posiblemente por células derivadas del citotrofoblasto. El mesodermo somático extraembrionario forma su superficie externa. La cavitación parece tener lugar hacia el octavo día después de la concepción. La cavidad se expande aun más al mismo tiempo que las láminas embrionarias, al día 22, incluyendo al embrión en crecimiento y obliterando mucho del celoma extraembrionario al día 28. El amnios forma la capa externa del cordón, desde su inserción en abdomen hasta la placenta.

El saco amniótico crece más rápido que el coriónico. Como resultado, pronto se fusionan amnios y corion, aproximadamente a las 16 semanas de gestación, con la capa más profunda del amnios, holgadamente conectada a la capa más superficial del corion. En la separación de las membranas corioamnióticas (SMC), el amnios se separa parcial o totalmente del corion.(1,2,3)

Estructura de las Membranas Fetales

El amnios humano esta compuesto de cinco capas diferentes. No contienen vasos sanguíneos ni nervios y los nutrientes que requiere son proveidos por el líquido amniótico.

La capa mas interna, mas cercana al feto, es el **epitelio amniótico**, cuyas células secretan colágeno tipos III y IV, y glicoproteínas no colágenas (lamininas, nidogena y fibronectina) que forman la **membrana basal**, la siguiente capa.

La **lámina compacta**, de tejido conectivo adyacente a la membrana basal, forma el esqueleto fibroso del amnios. Las colágenas de la lámina compacta son secretadas por células mesenquimatosas de la **lámina fibroblástica**. Las colágenas intersticiales (I, III)

predominan y forman uniones paralelas que mantienen la integridad mecánica del amnios. Las colágenas V y VI forman conexiones filamentosas entre las colágenas intersticiales y la membrana basal. Esta es la más delgada de las láminas, formadas por células mesenquimatosas y macrófagos.

La **lámina intermedia** (esponjosa), se sitúa entre amnios y corion. Su apariencia esponjosa, es dada por su elevado contenido de proteoglicanos hidratados y glicoproteínas. Esta lámina absorbe el trauma físico, permitiendo que el amnios se repliegue sobre el corion subyacente.

Aunque el corion es más delgado que el amnios, este último posee mayor elasticidad. El corion semeja una membrana epitelial típica, cuya polaridad se dirige a la decidua materna. Conforme avanza el embarazo, las vellosidades trofoblásticas en la lámina coriónica, regresan. La lámina citotrofoblástica (más cerca del feto), son la **membrana basal** y el **tejido conectivo coriónico**. (4,5)

Todas estas células interactúan con su medio ambiente al nivel de sus superficies y el resultado de esa interacción es un cambio fundamental en su biología, involucrando eventos bioquímicos complejos iniciados, ya sea en el citoplasma o el núcleo y se reflejarán en aumento o disminución en la producción de tal o cual proteína o enzima. Requieren elementos de respuesta en sus superficies con la habilidad de reconocer los cambios que ocurren en el medio ambiente de las membranas fetales si van a reaccionar a esos cambios. (6)

Matriz Extracelular

Los componentes de la matriz extracelular de las membranas fetales, colectivamente son responsables por las propiedades biomecánicas de estos tejidos. Pueden también ser vistos como elementos dinámicos que incluyen hormonas de señalización autócrina-parácrinas.

Una distensión mecánica de las membranas puede resultar en cambios en la respuesta autócrina-parácrina y en una distorsión de la matriz extracelular (MEC) y esta última puede afectar directamente esta respuesta. Ambas determinan la pérdida y formación de contactos de matriz extracelular entre los receptores celulares de integrinas, fibronectinas y lamininas,

y el control de la inducción y activación de las MMPs degradativas. Los reguladores autócrino-parácrinos involucrados incluyen hormonas, citocinas y factores de crecimiento.

Previo al parto, la respuesta autócrina-parácrina y los reguladores de la matriz extracelular, pueden responder a la distensión uterina y a las membranas fetales estiradas, con una pérdida coordinada de contactos de matriz celular. Esto también podría resultar en apoptosis incrementada, mostradas para dos líneas celulares epiteliales y recientemente, mostrando incremento en el epitelio amniótico de ratas previo al nacimiento.

Los reguladores autócrino-parácrinos y de matriz extracelular pueden estimular la producción y liberación de MMPs. En estudios in vivo, parece que la expresión de las MMPs 1 y 3 aumenta antes que la de las MMPs 2 y 9. La integridad de la membrana basal protege a las células epiteliales de la apoptosis; una elevación en las MMPs que degradarían la membrana basal de el amnios, podría resultar en apoptosis aumentada.

Se ha sugerido, que la activación de enzimas colagenolíticas está asociado al trabajo de parto y que lleva a la degradación del tejido conectivo del amniocorion y debilitamiento de las membranas. Se ha demostrado la existencia de un sistema activo de degradación de tejido conectivo en las membranas fetales bajo condiciones fisiológicas, y la actividad de enzimas relacionadas con el trabajo de parto. Además, se ha demostrado la actividad incrementada de colagenasas en asociación con la ruptura prematura de membranas.

Bajo condiciones normales y patológicas, el catabolismo de los componentes de la matriz extracelular de las membranas fetales está controlado por un complejo trabajo de metaloproteasas y sus inhibidores. Las metaloproteasas de la matriz, son una familia de proteasas que usan mecanismos catalíticos dependientes del Zinc.

A pesar del aumento de información en los últimos años sobre los componentes de la matriz extracelular, se necesitan aún más estudios para caracterizar la formación de las membranas fetales. (4,5)

Función de la Matriz Extracelular de las Membranas Fetales Humanas

Las membranas fetales, son tejidos que involucran las tres capas germinales primarias, no están inervadas y están solo como accesorios. Genéticamente son idénticos al feto, pero tienen una vida muy limitada. La placenta puede ser considerada como la región especializada. Puede decirse que las membranas son un apéndice suyo, pero ambos son especializados, muy importantes para la interacción materno-fetal. Las membranas ovulares, forman una recámara ajustable muy móvil que contiene al feto en crecimiento.(4)

Hay tres tipos celulares en el amnios humano: (1) células epiteliales (presumiblemente derivadas del ectodermo) que forman una línea celular continua en la superficie del líquido amniótico, (2) Células mesenquimatosas (como fibroblastos, presumiblemente derivadas del mesodermo) y (3) algunos macrófagos (de origen fetal). Sin embargo, el amnios humano está desprovisto de tejidos vascular, linfático, muscular liso y nervioso. Al término, las células mesenquimatosas están ampliamente dispersas entre la zona compacta de las colágenas intersticiales y la zona esponjosa. (7)

La anatomía microscópica normal y organización de las membranas amniocoriónicas, ha sido descrita antes. La capa más interna es el epitelio amniótico, en contacto directo con el líquido amniótico. Esta recubre la membrana basal la cual se opone a la lámina compacta, que varía en grosor. Por debajo de esta, descansa la capa fibroblástica, región de células mesenquimatosas dispersas. La capa esponjosa es rica en proteoglicanos, que puede absorber agua y se hincha, permitiendo al amnios ser capaz de deslizarse sobre el corion.

A medida que progresa el embarazo y el saco amniótico se expande, las células epiteliales se replican hasta mantener una lámina continua de células que están fijadas a una membrana basal bien definida.

La degradación acelerada del colágeno amniótico es una causa potencial de la ruptura prematura de membranas. La resistencia a la degradación de las colágenas intersticiales, es dada por dos mecanismos ligados entre sí. Las colágenas intersticiales que son mantenidas en una unión cruzada, con una configuración de triple hélice, son resistentes a la proteólisis.

La matriz subyacente extracelular coriónica y las células del citotrofoblasto por definición, están firmemente adheridas a la decidua materna.

La ultraestructura de las membranas amnióticas, ha sido motivo de estudios. Los mayores componentes, son células y matriz extracelular. Las primeras son las responsables de la síntesis, producción y degradación de las últimas. La matriz extracelular continúa influenciando las funciones de los componentes celulares. Durante el embarazo la mayor fuerza tensil del amnios es dada por la colágena de la lámina compacta del epitelio amniótico.

La ruptura prematura de las membranas, es el antecedente más común de parto pretérmino en embarazos menores de 34 semanas de gestación, aconteciendo de un 40 a un 45% del total. Algunas investigaciones se han dirigido a definir la base celular para el establecimiento y mantenimiento de la fuerza tensil de las membranas fetales. Se sabe que el amnios provee de la mayor fuerza tensil. El corion y la decidua parietal contribuyen algo a esta resistencia. En la mayoría de los tejidos la fuerza tensil es dada por las colágenas intersticiales.

En estudios recientes, se ha establecido que la síntesis y el procesamiento de las procolágenas intersticiales I y III del amnios, son una función de las células mesenquimatosas. (4,5)

COMPONENTES EXTRACELULARES

Colágenas:

Existen al menos 19 tipos de colágenas genéticamente diferentes, que son codificados por al menos 30 genes, formando una familia altamente especializada de glicoproteínas estructurales.

Su clasificación se basa en su contenido de secuencia *Gly-X-Y*, y además, es un componente esencial de la matriz extracelular. Las colágenas son los mayores componentes estructurales de las membranas fetales.

La mayor fuerza tensil de las membranas fetales está dada por las colágenas intersticiales tipo I y III juntas, con cantidades menores de los tipos V, VI y VII en la lámina compacta por debajo de la membrana amniótica basal.

Recientemente, se ha mostrado que la colágena tipo IV, considerada como componente de la membrana basal, está presente en las láminas esponjosa y reticular del amniocorion humano. De esta manera, la MMP-9 podría participar en la degradación de los componentes de la matriz del amniocorion en adición a las colágenas de la membrana basal.

Las metaloproteasas y sus inhibidores, están presentes en el líquido amniótico, reflejando la producción en membranas fetales, y los niveles de estas proteínas podrían cambiar en patrones consistentes con la participación de metaloproteasas en la ruptura de las membranas fetales.

La colágena tipo XIV, una colágena fibril asociada, también está presente en la matriz de la membrana del amniocorion y membrana basal de la decidua.

No debe olvidarse, que las estructuras intracelulares también proveen fuerza potencial y la capacidad de reparar al amniocorion. El corion tiene una función protectora contra la reacción inmunológica, y es responsable de la desactivación de un número de hormonas importantes producidas localmente, prostaglandinas, oxitocina y endotelina-1.

Las células epiteliales amnióticas sintetizan tanto las colágenas que constituyen su lámina basal (tipo IV) como las colágenas intersticiales estromales de la lámina compacta. La gran actividad de síntesis del mesénquima para el colágeno intersticial se manifiesta en el embarazo temprano, disminuyendo hacia el término.

El soporte estructural primario de las membranas fetales, es dada por colágena. El catabolismo de la matriz extracelular, se ha propuesto como el factor que causa la ruptura prematura de membranas.

Los proteoglicanos del sulfato de heparan, podrían ser importantes por su habilidad para unirse a la colágena tipo V, detectada en pequeñas cantidades en la decidua. Otro dato, es que la colágena tipo IV asociadas con las células de la decidua, está disminuida en casos de aborto espontaneo en embarazos tempranos.

Elastina y Microfibrillas:

Se ha descrito a las membranas fetales como tejidos visco-elásticos dado que tienen tanto un componente elástico renovable, y una no recuperable o un elemento de extensión de arrastre.

La elastina es el componente amorfo de las fibras elásticas la cual es ensamblada a partir de una familia de precursores proteínicos llamados en conjunto *tropoelastinas*. Las isoformas solubles de tropoelastinas son ensambladas fuera de las células dentro de la fibra elástica insoluble. La enzima lisil oxidasa es la responsable por sus puentes entrecruzados y las intercadenas de estabilización, formando puentes de unión de desmosina e isodesmosina, que son únicas para la elastina.

Las microfibrillas han mostrado ser particularmente abundantes en las láminas mesenquimatosas y reticulares, tanto como en la lámina compacta del amnios y los espacios intercelulares del citotrofoblasto. Esta abundancia de microfibrillas, su orientación paralela al plano de estiramiento de las membranas, pero la ausencia de elastina detectable, lleva a la conclusión de que las microfibrillas solas, pueden proveer la elasticidad necesaria de las membranas fetales.

Lo delgado de la fibra elástica de la membrana fetal, sugiere que pudiese haber una limitante en la formación de una fibra más gruesa. Definitivamente, hay una necesidad de elasticidad en las membranas fetales, pero su ruptura normal al término quizás se impediría si se organizara una fibra más gruesa. Aún no se conoce como se limita su grosor, pero podría estar ligado, ya sea a la isoforma de tropoelastina simple o a la expresión de un transcriptor relacionado con la elastina de 1.3 kb, en adición al tradicional transcriptor de tropoelastina de 3.5 kb y que no se encuentra expresado en otros tejidos humanos.

No obstante el pequeño tamaño de estas fibras elásticas, se ha sugerido que la elasticidad reducida de las membranas fetales está relacionada con su ruptura antes del trabajo de parto o en cualquier estadio de la gestación. En las membranas que se rompen prematuramente entre las 28 y 36 semanas de gestación, se ha encontrado que el gen de la tropoelastina, se expresa mucho menos comparado con tejidos similares, colectados de mujeres que tienen trabajo de parto pretérmino debido a contracciones uterinas pero con membranas intactas.

La enzima lisil oxidasa, responsable de los puentes cruzados en la colágena, pudiese ser responsable de los puentes cruzados de desmosina-isodesmosina en la elastina. Se ha mostrado recientemente, que la actividad de esta enzima está a niveles muy elevados en el amnios en estadios tempranos de la gestación, disminuyendo luego hacia el término.

Indudablemente, que se sintetiza mucha más colágena que elastina por las membranas fetales, lo que sugiere que la disponibilidad de lisil oxidasa no es un factor limitante en los puentes cruzados en la fibra elástica de las membranas fetales.

Aún queda mucho por saber acerca de esta enzima y relacionar los componentes de la biopatología de la ruptura prematura de las membranas fetales.

Fibronectinas:

Las fibronectinas, son glicoproteínas sintetizadas por una amplia variedad de tipos celulares que también dirigen su organización subsecuente dentro de fibrillas en la matriz extracelular. Esta familia de proteínas complejas, es producto de un solo gen, que puede dar lugar a 20 diferentes formas de subunidades de fibronectina humana. Las fibronectinas han sido comparadas con un adhesivo, debido a sus múltiples áreas de unión, tanto para células como para otros componentes de la matriz, que estabilizan todo su sistema de células. Este es logrado por campos especializados, de por lo menos seis tipos de péptidos capaces de mediar en la adhesión celular.

La fibronectina tiene también dos especificidades, campos específicos de unión a heparina de alta afinidad, cada uno localizado hacia el extremo opuesto de la molécula. Se ha mostrado que esta unión es importante para ciertas células, para organizar sus gránulos microfilamentosos celulares eficientemente.

La disrupción de la unión matriz extracelular-fibronectina puede ser enzimática o mecánica. La activación decidual hacia el término, podría involucrar la pérdida del contacto fibronectina-célula. Tanto el trabajo de parto a término como el pretérmino, están precedidos por una separación entre la decidua, o del corion de la decidua en el segmento uterino inferior. Esta separación puede ser el resultado de la disociación de la unión de fibronectina a su receptor y a proteínas extracelulares, desde que la fibronectina libre es detectada en las secreciones cervicales y vaginales. Tanto la forma intacta como la degradada, están presentes en estas secreciones.

Una prueba clínica para esta fibronectina, es utilizada ahora para detectar parto inminente a término o pretérmino.

Estas perturbaciones de la interacción entre la fibronectina y su receptor de integrina, pueden inducir a las células para secretar las metaloproteasas, colagenasa intersticial

(MMP-1) y estromelisinina (MMP-3). De hecho, estas enzimas modifican los colágenos intersticiales, específicamente los que les permiten ser más degradados por enzimas menos específicas.

Lamininas:

Las lamininas, son el mayor componente de la membrana basal, y están formadas por varias subunidades ligadas todas por las uniones de disulfide, formando una estructura de cruzamiento. Diferentes a fibronectina, las lamininas son el producto de genes muy similares pero diferentes, dando lugar a siete diferentes isoformas. Las células también interactúan con las lamininas por medio de secuencias de reconocimiento específico y receptores de integrina. Aún no está completamente claro, cuales de estos receptores están involucrados en estas uniones.

Las lamininas fueron identificadas inicialmente como productos de células epiteliales amnióticas humanas. Juegan un papel significativo en la función de reforzamiento en el amnios humano. Su función precisa se desconoce, pero se cree que pudiesen tener un papel en la adhesión, migración y diferenciación en las células del trofoblasto invasivo en el embarazo temprano.

Metaloproteasas

Las metaloproteasas (MMPs) de la matriz extracelular, son una familia de enzimas con especificaciones amplias pero superpuestas para componentes de la matriz extracelular, de esta forma la colagenasa intersticial (MMP-1) es la enzima responsable por la división directa de las colágenas intersticiales. Las gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) por otro lado, separan los componentes de la membrana basal, mientras que las estromielicinas (MMP-3, MMP-7 y MMP-10) tienen una especificidad amplia, incluyendo los proteoglicanos, fibronectinas y colágenas.

Las colagenasas tipo IV (MMPs 2 y 9), son efectivas en degradar gelatina y son por ello conocidas como gelatinasas. (A y B). Ambas juegan un papel importante en un buen número de procesos reproductivos incluyendo invasión/implantación, menstruación y parto

El trofoblasto en íntimo contacto con la decidua en humanos, producen ambas MMP-2 y MMP-9, y se cree que esta última es un regulador importante en la invasión del citotrofoblasto en los humanos.

No es de sorprender, que muchos leucocitos producen MMPs y sus inhibidores. Los leucocitos aumentan en número en la placenta de ovejas en el embarazo avanzado comparado con etapas tempranas (Amoroso, 1952). Los leucocitos que han sido separados del endometrio de humanos, producen MMP-2 y MMP-9, generalmente en grandes cantidades, comparados con sus contrapartes periféricos. Los leucocitos placentarios pueden proveer de suplementos adicionales para regular la degradación en estos tejidos en estadios avanzados de la gestación.

Todos los miembros de esta familia de enzimas, son producidos como una proenzima secretada o en forma de zimógeno que es activado por otros miembros de la familia de MMPs o por plasmina. Esta activación, continúa en una forma en la cual partes de la enzima están divididas hasta que están completamente activadas.

Recientemente se han identificado cuatro nuevos miembros (MMP-14 a MMP-17), sin embargo, contienen una transmembrana única que provee un soporte a la membrana celular llamadas membranas de unión o MT-MMPs (numeradas del 1 al 4).

Las Metaloproteasas son enzimas destructoras y la producción de sus formas activas que asimismo, las sujetan, regulando de esta forma el total de sus actividades. Algunas de las células que la producen, también producen un inhibidor: el Inhibidor Tisular de Metaloproteasas (TIMP) como un controlador de su actividad. Estos inhibidores, se unen 1:1 a las metaloproteasas para inhibir específicamente sus actividades.

El sistema completo de enzimas, activadores e inhibidores, está presente en las membranas fetales y es responsable del menor ajuste y acomodación necesarios durante el crecimiento fetal.

Los cambios temporales en el período periparto en la expresión de algunas MMPs, fueron descritos un activador y un inhibidor en la decidua corial. En el período antes del inicio del trabajo de parto, parece dominar la colagenasa intersticial (MMP-1), pero con el

establecimiento del trabajo de parto, los niveles génicos de la estromelisin (MMP-3) y la gelatinasa (MMP-9) se incrementan significativamente. Después del trabajo de parto y parto normales, MMP-1 y MMP-2 aumentan.

Cuando se produce infección intrauterina, un evento generalmente terminal en el embarazo, el sistema de citocinas es estimulado por la infección y esto causa incremento en la producción de MMPs. Estas pueden debilitar las membranas y causar entonces ruptura, resultando en parto y separando al feto de la fuente de infección, pero sin embargo, aún sin infección, las membranas pueden debilitarse y romperse.

La relaxina es producida por las células deciduales, tienen receptores en la decidua y células del citotrofoblasto coriónico, las mismas células que han mostrado producir MMP-1 y MMP-3. Cuando la relaxina se adhiere a las membranas en los cultivos in vitro, causa un aumento dependiente de la dosis en la expresión de los genes, proteínas y actividades de las MMPs 1,3 y 9, pero no en la MMP-2 o el inhibidor TIMP.

De esta forma, la relaxina ha mostrado activar una cascada enzimática en las membranas fetales que resultó en la degradación de un rango amplio de componentes extracelulares. (4, 5,7,8 y 9)

OTROS FACTORES

Debe tomarse en cuenta la participación de algunos factores en el embrión y el feto que también pudiesen en determinado momento, ser importantes.

Existen numerosas familias de moléculas de superficie celular, que responden a los cambios en la composición molecular del FEC. Esto se produce en la piel en desarrollo del embrión y el feto y algunas se han descrito en las membranas fetales humanas, en cuyas células los mecanismos moleculares de respuesta a la interacción de otras células, están mediados de manera importante por una sola familia de moléculas llamadas **moléculas de adhesión celular**. Estas no se denominan así solo porque promueven la adhesión de unas células con otras. Para que las moléculas en la superficie de una célula interactúen con las de otra célula o matriz adyacente, entrando en contacto, se necesita un proceso que lleve a la generación de puentes intermoleculares que requieren de cierta cantidad de energía para separarlos. Este esfuerzo requerido, dá la impresión de adhesión. (6)

Mucha de la evidencia existente de estas moléculas, responsables de la interacción celular, provienen de estudios de la diapedesis de leucocitos de la sangre a los tejidos en sitios de inflamación. Otra parte provienen de estudios embriológicos y, en particular, de la migración de células durante el desarrollo fetal.

Aunque cada mes se reconocen nuevas células de adhesión, en general estas se han agrupado en seis grandes familias, en base a su química, estructuras o similitudes funcionales. Es importante señalar, que todas estas moléculas, aunque agrupadas en familias, comparten tres características importantes: (1) Todas son glicoproteínas y actúan como sitio de comunicación entre el medio externo e interno de la célula; (2) Todas trabajan por un estímulo externo, que ataca la estructura extracelular, alterándola. La molécula que se une a la molécula de adhesión celular, es muy específica y se conoce como *receptor de la molécula de adhesión o ligante*. Y (3) la molécula de adhesión se une a otra molécula en la célula a través de la cual es capaz de influenciar la función de dicha célula. (6)

Las Familias de las Moléculas de Adhesión Celular:

a.- *La superfamilia similar a inmunoglobulinas*: llamada así, por tener componentes que se parecen a inmunoglobulinas. Incluyen moléculas involucradas con células y antígenos de reconocimiento por linfocitos y otras células. (10)

b.- *Caderinas*: moléculas de adhesión dependientes de calcio. Poseen sitios de adhesión y de unión a calcio. La mejor caracterizada es la Caderina E (epitelial), una molécula cuya expresión es regulada por el proto-oncogene ErbB2. Se expresa en la superficie celular de todas las láminas epidermales y su expresión es esencial para la organización temprana del embrión en desarrollo, y así, es de las primeras moléculas de adhesión que expresa el humano. Otra caderina que se ha caracterizado es la Caderina P (placentaria) que se expresa solo en la superficie de células basales. Llamada así porque también se han identificado moléculas similares en las membranas placentarias. Durante el desarrollo de la piel, la expresión de Caderina P es controlada espaciotemporalmente y relacionada estrechamente a la segregación de láminas basales tanto como en la organización de células epidermales

dentro de ductos ecrinos. La expresión de estas moléculas se ve alterada en diferentes patologías cutáneas. Además, es mayor cuando se cultivan células en medios ricos en Calcio y se vé seriamente reducida en medios donde se disminuye este elemento. Otras caderinas que se han descrito son las Caderinas tipo II y caderina 11 (conocida antes como Caderina OB) (6,11,12)

c.- Integrinas: son moléculas de adhesión célula-célula y célula-matriz. Se han descrito cadenas 14 alfa y 8 beta. Muchas de las cadenas beta son raras. En humanos hay solo 3 clases importantes de integrinas: beta 1, beta 2 y beta 3. Las subfamilias 1 y 3 están involucradas en interacciones entre células y sus matrices, mientras que los de la clase 2 son moléculas de adhesión célula-célula. Las integrinas beta 1 y 3 son co-expresadas en la mayoría de los tipos celulares, mientras que las integrinas beta 2, están restringidas a leucocitos.(13)

d.- Selectinas: (similares a lectinas) poseen campos de unión de carbohidratos entre los componentes extracelulares de sus moléculas. Existen 3 grandes grupos de selectinas: *selectinas-L* que son receptores de adhesión específica de linfocitos a células endoteliales de nódulos linfáticos periféricos; *selectinas-E* que son mediadores importantes de reacciones inflamatorias; y las *selectinas-P* , que están contenidos en los cuerpos de Wiebel-Palade de las células endoteliales y gránulos alfa de las plaquetas. Esta es liberada durante la coagulación y en momentos de activación plaquetaria, mediando adhesión entre leucocitos y plaquetas.(14)

e.- Receptores Hialuronados: sus miembros juegan papel importante en la determinación del crecimiento, diferenciación y progresión tumoral. Componente estructural de sacáridos de las matrices extracelulares que se cree juegan un importante papel en una variedad de procesos tisulares fisiológicos y patológicos, incluyendo inflamación, crecimiento, migración y tumorigénesis celular.(15)

f.- Fosfatasas de Receptores Protein Tirosina: moléculas involucradas en la señalización intracelular y regulador de la adhesión celular. A través del componente tirosin-fosfatasa, tienen el potencial de modular los eventos intracelulares directamente.(16)

Función de las Moléculas de Adhesión:

Las moléculas de adhesión permiten a la célula unirse a otra célula o a tejidos matrices. Permiten además, que la célula reconozca y reaccione a eventos que se dan en su entorno, que son mediados directamente por estas células y sus matrices.

Entre los eventos intra y extracelulares mediados por las moléculas de adhesión se cuentan la adhesión célula-célula, adhesión de la matriz celular, regulación de las señales de células, motilidad celular vía el citoesqueleto, regulación de la transcripción génica, diferenciación, soporte y migración celular. Además, se han descrito funciones en la embriogénesis, miogénesis y función muscular y neural. (17).

Secuencia de Bandas Amnióticas

Existen ciertas condiciones en el ambiente fetal, que aunque ocurren raramente, a menudo tienen consecuencias graves. Las bandas amnióticas son hebras fibrosas que se extienden de la superficie externa del corion hacia la cavidad amniótica.

La secuencia de bandas amnióticas (SBA) es un desorden que a pesar de que se ha descrito por más de tres siglos, carece de una definición precisa o una hipótesis científicamente válida de su patogénesis. Este es uno de los muchos nombres dados a esta entidad. Es un espectro de malformaciones fetales asociadas con bandas fibrosas que parecen atrapar partes fetales. Se caracteriza por anomalías fetales variadas que adolece de un patrón anatómico consistente.

f.- Fosfatasas de Receptores Protein Tirosina: moléculas involucradas en la señalización intracelular y regulador de la adhesión celular. A través del componente tirosin-fosfatasa, tienen el potencial de modular los eventos intracelulares directamente.(16)

Función de las Moléculas de Adhesión:

Las moléculas de adhesión permiten a la célula unirse a otra célula o a tejidos matrices. Permiten además, que la célula reconozca y reaccione a eventos que se dan en su entorno, que son mediados directamente por estas células y sus matrices.

Entre los eventos intra y extracelulares mediados por las moléculas de adhesión se cuentan la adhesión célula-célula, adhesión de la matriz celular, regulación de las señales de células, motilidad celular vía el citoesqueleto, regulación de la transcripción génica, diferenciación, soporte y migración celular. Además, se han descrito funciones en la embriogénesis, miogénesis y función muscular y neural. (17).

Secuencia de Bandas Amnióticas

Existen ciertas condiciones en el ambiente fetal, que aunque ocurren raramente, a menudo tienen consecuencias graves. Las bandas amnióticas son hebras fibrosas que se extienden de la superficie externa del corion hacia la cavidad amniótica.

La secuencia de bandas amnióticas (SBA) es un desorden que a pesar de que se ha descrito por más de tres siglos, carece de una definición precisa o una hipótesis científicamente válida de su patogénesis. Este es uno de los muchos nombres dados a esta entidad. Es un espectro de malformaciones fetales asociadas con bandas fibrosas que parecen atrapar partes fetales. Se caracteriza por anomalías fetales variadas que adolece de un patrón anatómico consistente.

Se caracteriza por anomalías mayores de la región craneofacial, pared corporal y miembros. Las anomalías internas más frecuentes involucran cabeza, pulmones, corazón, diafragma, riñones y gónadas.

Aunque la mayoría de los autores sostienen que la presencia de bandas es una condición *sine qua non* para el diagnóstico, algunos creen que la presencia de malformaciones fetales en una distribución no anatómica, puede permitir el diagnóstico aún en ausencia de bandas amnióticas.

El diagnóstico incorrecto, es una de las presentaciones crónicas del síndrome, llevando a un asesoramiento familiar incorrecto y una incidencia inexacta. (18,19,20,21,22,23)

La incidencia varía de 1:1200 a 1:15000 nacidos vivos. (18,19,20) y en fetos antes de la viabilidad hasta de 1:56.(18) No tiene preferencia por sexo, y algunos lo han reportado de 1:1.2 H:M. (24)

Historicamente, el primer caso reportado de una amputación intrauterina, fue de J.B. Van Helmont (1577-1644). Mencionaba algunos aspectos de los defectos de miembros en infantes. La primera comunicación de una ruptura de membranas, se atribuye a Portal en 1685. Las ideas más tempranas sobre los orígenes mecánicos de los anillos de constricción y amputaciones, fueron el producto de observaciones clínicas de hombres como Schaeffer (1775), Haussier (1812), Watkinson (1825) y Fitch (1836), quienes describieron partes amputadas al momento del nacimiento en niños con alteraciones en las extremidades. Ellos consideraron lógico que no había error en el desarrollo fetal que pudiese explicar esos defectos. Otros mecanismos más elaborados fueron descritos por Montgomery, Simpson y Simonart, quienes propusieron que las bandas o anillos, siempre ligados a las constricciones o amputaciones, fueron producidos por las membranas fetales, involucrando sus extremidades, produciendo las deformaciones.(17,23,25)

La secuencia varía en cuanto a la severidad, desde la amputación de un dedo a un daño multisistémico, incluyendo fusión de varios dedos, amputaciones digitales, anomalías de miembros y anomalías craneofaciales y viscerales.

Los hallazgos ultrasonográficos, patogénesis y significancia clínica de las separaciones de las membranas, son comparables con aquellos de hemorragia retrocoriónica, el pseudosaco en embarazos tempranos, lucencia placentaria subcoriónica y embarazo múltiple.(26,27,28)

Las bandas que no causan anomalías fetales o constricción, se denominan "inocentes".(21,29)

Entre los defectos observados más comunmente en la SBA tenemos los siguientes: defectos similares a los del tubo neural, anomalías craneofaciales como algunos tipos de hendiduras y alteraciones en la forma del cráneo, anomalías viscerales como hipoplasia pulmonar, hipoplasia renal unilateral, o agenesia renal, malrotación, defectos de pared abdominal (gastrosquisis) y torácica y anomalías en los miembros como amputaciones, constricciones, hipoplasias, sindactilia y de posición en los pies.(30)

Se ha mencionado una entidad similar: el complejo de pared-miembro (LBWD) en la cual los niños más frecuentemente son varones, de bajo peso al nacer, el cordón frecuentemente tiene dos vasos y es más corto que en los niños con SBA, y los padres de los niños con LBWC son más jóvenes.(31)

Según el tiempo en que se produce la ruptura de membranas, se determina la naturaleza de deformaciones, malformaciones y disrupciones. Así, una ruptura temprana (antes de 45 días), resulta en múltiples malformaciones craneofaciales y abdominotorácicas, mientras que la ruptura en etapas tardías del embarazo, dará lugar a defectos menores como anillos de constricción.(22,29,32)

PATOGENESIS

Aunque se han postulado varias teorías para explicar la génesis de la SBA, esta es aún controversial. La SBA podría no ser la consecuencia de la formación de bandas amnióticas, sino más bien el resultado de procesos multifactoriales responsables de el desarrollo de malformaciones y disrupciones ectodérmicas y mesenquimatosas, que pudiesen ser el centro de la patogenia.

Aun se necesita explorar algunos factores etiológicos propuestos. Se menciona entre otros, trauma materno, el cual involucra tanto el trauma directo sobre las paredes uterinas y la amniocentesis. También se mencionan factores infecciosos, embarazos gemelares, y epidermolisis bulosa.(33)

Según el mecanismo, se han propuesto dos teorías de producción de defectos:

Teoría Exógena:

Descritas como malformaciones amniogénicas. Según la teoría el síndrome aflora después de la ruptura del amnios que lleva a que el feto entre en contacto con la cavidad coriónica. Este proceso lleva a la pérdida transitoria de líquido amniótico a través del corion inicialmente permeable. Esto lleva a la reducción del espacio al feto con deformidades corporales resultantes. Los extremos de las extremidades finalizan abruptamente con cicatrices en el punto terminal. Las porciones de dedos ausentes o de extremidades, frecuentemente son múltiples y asimétricos. Las bandas amnióticas por sí solas causan el desorden.

Teoría Endógena: (o genética)

Se describen anomalías simétricas bilaterales. En esta teoría, se postulan mecanismos intrínsecos del feto, relacionados con su desarrollo sin contar con factores ambientales. Se mencionan además procesos en los que están contemplados mecanismos teratogénicos. (2,34,35,36,37)

Algunos autores han propuesto sus propias teorías, que de una u otra manera se relacionan con las anteriores. Existen básicamente dos teorías que pretenden explicar el porqué se produce la SBA. Además, se han propuesto otras, y probables modelos de mecanismos que se mencionarán más adelante.

Teoría de Streeter:

Descrita en 1930. Propuso que las lesiones disruptivas, podrían intervenir localmente en el desarrollo embrionario. Ejemplo de dichas lesiones: encefalocele, excencefalia o anencefalia. Sugirió que un morfogen producido en el extremo rostral del embrión, puede continuar disminuyendo.

Planteó que aunque las bandas amnióticas pueden asociarse al síndrome de bandas amnióticas, “el síndrome es debido a un defecto inherente al desarrollo, que ocurre al momento de la formación del disco embrionario y la cavidad amniótica y no se relaciona con compresión extrínseca”. Propone que áreas y miembros de tejidos, son de inferior calidad debido a la histogénesis imperfecta. (2,20,38)

Entre las fallas de esta teoría, es la ausencia de cualquier asociación consistente con trauma o exposición a tóxicos. La evaluación de tejido cerebral de una víctima de anencefalia aparentemente por bandas amnióticas, mostró características histológicas corticales normales, inclinándose más hacia una alteración extrínseca. (2)

Teoría de Torpin:

Descrita en 1965. Este autor propone que el amnios puede romperse durante el embarazo y el mesodermo extraembrionario junto con el amnios separado, pueden formar las bandas amnióticas.

Propone, que la superficie mesodérmica fetal tiene una tendencia a producir varios de los siguientes: tiras fibrosas amnióticas, mesodérmicas largas, cortas, que emergen de su superficie, y en menor grado, el corion desnudo tiene una tendencia a producir tiras amnióticas mesodérmicas.

La falla más importante de la teoría de Torpin, es el hecho de que no explica los hallazgos diferentes de efectos disruptivos de partes fetales que no están en contacto con las bandas. (2,20,39)

Teoría de Disrupción Vascular:

Propuesta por Van Allen. Se propone una teoría vascular como causa de los defectos de reducción de miembros. Hoymet et al, revisó cuatro casos de defectos de reducción de miembros, los cuales involucraron amputación unilateral debajo del codo, y tres de los cuales mostraron disminución o ausencia de flujo sanguíneo distal o en la arteria braquial. Postularon que ocurrió embolización de un trombo placentario a la arteria braquial.

Las membranas fetales fueron normales. También otros defectos de pared como gastrosquisis, pueden ser causados por disrupción temprana de flujo a través de la arteria

onfalomesentérica. Explica el porqué la ruptura del amnios no es una condición necesaria para la formación de bandas amnióticas adhesivas. (2,20,29,35,40,41)

Teoría de Lockwood:

(1989) Propone que la teoría de Streeter, es secundaria a un proceso multifactorial en el cual el compromiso vascular, específicamente la hemorragia, es el estímulo principal y que las bandas fibrosas son consecuencia de un proceso reparativo tardío de significación patológica muy pequeña o nula.(42)

De esta forma, observaciones patológicas en conjunto con los resultados de estudios embriológicos experimentales, proveen nuevas ideas sobre la patogenia de bandas amnióticas, reconciliando por momentos las teorías de Streeter y Torpin. (35)

Como podemos ver al revisar estas teorías, encontramos que ninguna intenta explicar la patogenia de la formación de las bandas amnióticas. Se esmeran en plantear probables mecanismos, pero para la secuencia de bandas amnióticas.

A continuación, se presentan los diferentes factores desencadenantes que se han sugerido y la cascada de eventos moleculares que probablemente se desarrollan a partir de dichos factores, y que darán como resultado, la formación de bandas amnióticas.

Factores Desencadenantes: Eventos Moleculares Involucrados en la Ruptura de Membranas Amnióticas

a) TRAUMA MATERNO:

a.1.- Trauma Directo a Pared Abdominal:

Las membranas fetales no delimitan pasivamente la cavidad uterina, sino que están en un estado de continuo estiramiento y tensión durante el embarazo. La máxima tensión se alcanza al final del embarazo y más cuando se producen las contracciones

uterinas. Se dice que el amnios puede estirarse aun más que el total de las membranas fetales.(43)

Al momento que la madre sufre un trauma directo a pared abdominal, sea este proveniente del medio externo o interno (movimiento brusco del feto), se produce un estiramiento brusco en las membranas fetales. El estiramiento mecánico induce algunos cambios histológicos en las células amnióticas, como proyecciones en su superficie y elongación. Aun no esta claro el mecanismo exacto de estos cambios.

Este estiramiento mecánico produce un incremento en las concentraciones de interleucina-8 (IL-8) en las membranas fetales. Este incremento podría ser debido a incremento en la producción de IL-8 por el corion y los remanentes de la decidua materna. El líquido amniótico normal contiene glóbulos blancos, siendo los neutrófilos las células predominantes.

En este proceso, IL-8 puede ser una señal para el reclutamiento de neutrofilos y activación en los tejidos reproductivos. Estos neutrófilos pueden producir varias clases de proteasas, como colagenasas y elastasas, que estan involucradas en la degradación de las fibras colágenas (que se considera juegan el papel principal) debilitando al amnios produciendo la ruptura y la probable formación de la banda.

Las membranas fetales pueden soportar hasta cierto grado de estiramiento, y cuando se excede esa capacidad, puede venir el incremento en la producción de IL-8 y de la actividad de colágenas.

a.2) Amniocentesis:

Torpin sugirió que la ruptura del amnios pudiese causar el desarrollo subsecuente de bandas fibrosas que potencialmente se enredarian en el feto, algunas de sus estructuras o en el cordón umbilical.

Ashkenasy (44), describe un caso en el que se realizó amniocentesis citogenética a la semana 16 de embarazo en una paciente judía, de 38 años, cuyo examen ultrasonográfico fetal, mostró aparente normalidad. A las 41 semanas, durante el trabajo de parto, se presentaron desaceleraciones variables en la FCF. Al nacimiento el RN, presentó asfixia leve. Al examen de cordón umbilical, se observó banda fibrosa que rodeaba el cordón umbilical.

En otro estudio, Kendrick y cols. (45) estudió en ratas, los efectos de la amniocentesis realizada entre los días 13 y 18 de gestación en 2 grupos: adrenalectomizadas y normales, encontrando mayor incidencia de defectos en las adrenalectomizadas, concluyendo que los efectos teratogénicos de la punción de las membranas amnióticas es mediado por una respuesta por estrés.

Como podemos ver, estos y otros estudios que describen la relación entre la punción de las membranas y bandas amnióticas, son meramente descriptivos, no explicando la probable etiología de las bandas.

Tomando en cuenta, los eventos moleculares que se suceden en situaciones similares a nivel de otros tejidos, y considerando a las membranas amnióticas como tales, el mecanismo que pudiese estar interviniendo en este caso es:

Al momento de la punción, hay ruptura de la estructura normal de las membranas amnióticas, Entre las células afectadas, se ha descrito que los fibroblastos, al dañarse, transmiten señales que provocan la llegada al sitio de daño de globulos blancos (linfocitos, monocitos y neutrófilos). Los macrófagos producen citocinas proinflamatorias. Estos mediadores inflamatorios incluyen interleucina 1 Beta (IL-1B), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral. Las interleucinas son una familia de hormonas polipeptídicas inmunorreguladoras producidas por una variedad de tipos celulares, de las cuales las más estudiadas son los monocitos y macrófagos. Estas células liberan dos especies diferentes de IL-1: IL-1A (alfa) e IL-1B, siendo esta última la más prominente, que tiene un peso molecular de 17.5 kilodaltons y un punto isoelectrico de 7.0. La IL-1A, tiene un peso molecular similar pero con un punto isoelectrico de 5.0. La IL-1 funge como mediador de fiebre y tiene múltiples propiedades biológicas que le confieren un papel importante en la fase de respuesta aguda a la infección y daño tisular. Entre estas propiedades, estan las acciones sobre linfocitos T y B en la inducción de actividad de colagenasa, y la biosíntesis de prostaglandinas por diversos tipos celulares.(46) IL-8 atrae primeramente neutrófilos, en los que se lleva a cabo la transcripción de genes de metaloproteasas. Se produce aumento en la producción de metaloproteasas (colagenasa y elastasa), las cuales actúan sobre la membrana aumentando la degradación de colágenas,

elastina, provocando debilitamiento del amnios, ruptura y la posible formación de la banda o bandas amnióticas. (43,47)

Se dice, que las citocinas inflamatorias IL-1B, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (FNT) regulan la producción de IL-8. El FNT es un potente inductor de la expresión de RNAm en otras poblaciones celulares incluyendo fibroblastos, células endoteliales y neutrófilos. (48)

Otro posible mecanismo, que pudiese actuar por aparte o en combinación con el anterior, es el iniciado por las células dañadas en la membrana, las cuales transmiten señales al cerebro, las que llegan a hipotálamo, este a su vez envía señales a las glándulas suprarrenales, las cuales aumentan la producción de cortisol, potenciando la respuesta neurohormonal, incrementándose los péptidos y las interleucinas que actúan sobre los monocitos y linfocitos. Estos últimos producen principalmente IL-1 e IL-6, y los monocitos IL-4.(49)

b) INFECCION:

Este es uno de los factores que más se ha estudiado en la génesis de la ruptura prematura de membranas ovulares e inicio de contracciones uterinas. Se ha descrito la posible relación de este factor, sin embargo, tampoco se ha esclarecido el mecanismo por el que pudiese resultar en la formación de bandas.

Un posible mecanismo sería el siguiente:

Se produce la invasión por bacterias a las membranas fetales. Estas bacterias producen una deciduitis inflamatoria. La reacción de la decidua a la invasión bacteriana incluye la producción de citocinas inflamatorias. (IL-1, IL-6 y FNT).(49) Además, las bacterias se ha observado en estudios in vitro, que producen lipopolisacáridos que es un potente estimulador de IL-1B y FNT de células cultivadas. Como se indicó antes, estas últimas regulan la producción de IL-8, que funciona como un potente quimiorreactante y activador de neutrófilos, los cuales aumentan su producción de metaloproteasas y se produce el daño a las membranas, debilitándolas con la consiguiente formación de las bandas. También se ha descrito, que los lipopolisacáridos pueden por sí mismos inducir la producción de IL-8 de monocitos y macrófagos.

La producción de IL-8, ha sido implicada como mediador fisiopatológico de respuesta inflamatoria en otros tejidos como pulmón, piel y articulaciones. Los estudios de Dudley y cols. (48) sugieren que la elaboración de IL-8 es un paso importante en la fisiopatología de la inflamación que afecte a cualquier tejido. IL 1, IL 6 y el FNT son producidos por varios tipos de células en respuesta al daño e incluyen fibroblastos, macrófagos y células endoteliales. La IL 6, funciona local y sistémicamente, mediando la fase hepática de respuesta aguda y facilitando la respuesta inmunológica local. La expresión de RNAm en monocitos parece persistir en tejidos inflamados por más de 24 hrs. También se ha postulado, que la IL-1B y el FNT, estimula la producción de IL 6 de células deciduales y coriales. Inversamente, los lipopolisacáridos son potentes estimulantes de la producción de IL1B y FNT , no así de IL6 .

La participación de este mecanismo, es cuestionable, dado que por lo general también se involucra producción de prostaglandinas, que favorece el inicio de actividad uterina, y de esta forma, si en verdad existe infección, difícilmente se prolongará la duración del embarazo.

En resumen, estos dos mecanismos son los más mencionados en la posible génesis de la ruptura de membranas amnióticas. Como podemos observar, estos mecanismos y la cascada de eventos, tienen una vía final común.

En otros reportes de casos, se ha mencionado por ejemplo, por parte de Lubinsky y cols. (51) un posible patrón de herencia en la aparición de bandas amnióticas. Describe 2 familias con aparentes hallazgos de bandas amnióticas entre sus miembros. Estos fueron entre primos en la primera familia y un tío y una sobrina y un pariente mas lejano en la segunda. Los primos de la primera familia (hijos de 2 hermanas), presentaron al nacer datos compatibles con una secuencia de bandas amnióticas: anillos de constricción en una pierna en uno y defectos múltiples en otro. Este último, se describe con evidencia de una banda fibrosa.

En la segunda familia, un óbito femenino, anencefálico, cuyo examen patológico reveló la presencia de una banda de 3 cms en el borde craneal; su primo ya adulto, presenta deficiencias de los dedos 2, 3 y 4 de ambas manos. Aparentemente no hay datos de una

posible constricción. Un pariente más lejano, nació con anencefalia y defecto de labio y paladar hendido. Al final del artículo, el autor concluye que pudiese tratarse de un padecimiento esporádico y las relaciones entre los casos, se establecen por la similitud con hallazgos descritos con la secuencia.

Hormonas

La progesterona y el estradiol suprimen el remodelamiento de la matriz extracelular en los tejidos reproductivos. Ambas hormonas disminuyen las concentraciones de MMP-1 y MMP-3 y elevan las concentraciones de los inhibidores de estas enzimas en las células cervicales de conejos. Las elevadas concentraciones de progesterona disminuyen la producción de colagenasas en los fibroblastos de los conejillos de indias. La relaxina, una hormona proteica, revierte los efectos inhibitorios de estradiol y progesterona, aumentando las MMP-3 y MMP-9 en las membranas fetales. No está del todo definido el papel de estas hormonas en los procesos de ruptura de membranas.

Muerte Celular Programada

Tradicionalmente, se ha atribuido la ruptura de membranas ovulares, a situaciones de estrés y mecanismos moleculares de respuesta celular. La muerte celular programada ha sido implicada en el remodelamiento de varios tejidos reproductivos. La apoptosis se caracteriza por la fragmentación de el DNA nuclear y el catabolismo de la subunidad 28s ribosomal del RNA que se requiere para la síntesis protéica. Esta muerte celular parece iniciar la degradación de la matriz extracelular. En algunos casos de corioamnioitis, los hallazgos celulares sugieren que la respuesta inmune del huesped puede acelerar la muerte celular en las membranas fetales.

La acción de gelatinasas (MMP-2) y de metaloproteasa 9 (MMP-9) se ha estudiado ampliamente, debido a que las gelatinasas pueden iniciar la ruptura degradando la colágena tipo IV de la membrana basal. Algunos estudios han documentado que el gen de MMP-2 es un gen constitutivo que se expresa en las membranas fetales durante el embarazo y está involucrado en el remodelaje tisular. Algunos estudios han mostrado que la proteína proapoptótica *p53* es uno de los transactivadores del gen de MMP-2.

Un aumento en *p53* normalmente es visto en células que sufren una detención en su ciclo o apoptosis. La proteína *p53* dispara este mecanismo, regulando la expresión de 2

genes: *bax* y *bcl-2*. Estas son proteínas homólogas que pertenecen a la misma familia. En condiciones normales, estas regulan el destino de las células. Un homodímero de *bcl-2* promueve la proliferación celular, mientras que un homodímero de *bax* promoverá la apoptosis.

Se ha observado que en la ruptura prematura de membranas, aumenta la expresión del gen *p53*, coincidiendo con aumento en la transcripción de *bax* y una disminución de *bcl-2*.

Surge la pregunta: qué induce al gen *p53*? El DNA fragmentado, es el estimulante potencial de *p53*. En el estudio llevado a cabo por Fortunato y cols. (43) en el que se analizaron 28 membranas, provenientes de RPMO (n=10), trabajo de parto pretérmino (n=8) y trabajo de parto a término (n=10), se analizó la fragmentación de DNA por PCR. Quedó aparentemente claro, que los elementos de muerte celular programada (fragmentación de DNA, *p53*, incremento de *bax*, disminución de *bcl-2*) son característicos de RPMO, pero no de trabajo de parto pretérmino o a término. (5,52)

Estos dos últimos mecanismos, son muy discutibles, si se quieren tomar como posibilidades en la formación de bandas amnióticas ya que plantean en el primer caso, una situación que puede darse con relativa frecuencia en el embarazo como ser cambios hormonales. Probablemente si se lleven a cabo las alteraciones descritas, pero no a grado de provocar un debilitamiento en el amnios y formar las bandas. En el otro caso, se describe un mecanismo programado y la regulación de un gen, en casos de embarazos a término, como posible mecanismo de ruptura de membranas, pero no en la formación de bandas amnióticas. De ser así, podría esperarse que se presentara en algunos casos, con cierto patrón de herencia. Vimos, que en el reporte de bandas amnióticas familiares, los mismos autores concluyen que pudo tratarse de eventos esporádicos, independientes unos de otros, que casualmente se presentaron en las mismas familias.

En definitiva, no existe en la literatura, ningún estudio que verse sobre la posible etiología de la formación de las bandas amnióticas. Lo aquí presentado, es el resultado de la revisión de estudios que proponen mecanismos moleculares desencadenados a partir de eventos muy similares a los que pudiesen presentarse en la ruptura de membranas amnióticas.

Se han revisado minuciosamente, las bases de datos tanto como de internet (Med-Line, OVID, PubMed), uno a uno más de 110 resúmenes (abstracts) de revistas que no se encuentran disponibles en la república mexicana, uno a uno, los ejemplares de las diferentes revistas de Genética publicados en el año 2000, que se encuentran disponibles en el Instituto Nacional de Nutrición. Toda la búsqueda, se orientó a mecanismos moleculares, que aunque aislados, dieran una idea de los posibles eventos involucrados, en la formación de la banda amniótica, no a los mecanismos de ruptura de las membranas amnióticas, cuyos eventos se exponen atrás. El resultado de dicha búsqueda fue infructuoso, no encontrando ninguna pista que nos orientara sobre el tema. No hay en la literatura revisada, nada que explique cuales son los eventos moleculares posibles, involucrados en la formación de la banda amniótica.

Otro de los aspectos que permanecen en discusión, es el porqué unas bandas amnióticas se adhieren al embrión o al feto, y porqué otras no. En el presente trabajo, se incluye una breve revisión de los factores de adhesión, estudiados en la piel del ser humano, y que algunos ya están presentes en la piel del embrión. Considero, que después de leer dicho apartado, podemos establecer algunas posibilidades, no solo para contestar a esa pregunta, sino que también nos podría orientar acerca de los mecanismos investigados en el párrafo anterior.

¿ Como podrían estar las moléculas de adhesión celular involucradas en los mecanismos en cuestión?

Las moléculas de adhesión han sido descritas en la piel del ser humano en sus diferentes etapas. Algunas se han encontrado en las membranas accesorias fetales. Probablemente, si la búsqueda fuera más dirigida a estas membranas fetales, se identificarían otras moléculas.

Si leemos con detenimiento las características de las diferentes familias de moléculas de adhesión celular, nos encontramos con que tienen mucho que ver con la estabilidad de los

tejidos. Al ser las membranas fetales un tejido, debiese mostrar las mismas propiedades que otros.

EN LA FORMACIÓN DE LA BANDA AMNIÓTICA:

Las membranas amnióticas, como otros tejidos, cuentan en su estructura con moléculas de adhesión celular, importantes en su estabilidad. Según se explicó en un principio, es fundamental la interacción de las células con el medio que las rodea. Resultado de esa interacción, en combinación con otros elementos particulares de cada individuo, es la amplia gama de respuestas.

Así, tendremos en algunos casos, diferentes grados de expresión de genes responsables de la producción de estas moléculas y entre ellas, por ejemplo, las fosfatasa de receptores protein tirosina, que son reguladores de adhesión celular. Una disminución en la expresión génica, resultante de las interacciones explicadas, darán como resultado una disminución de la producción de estas fosfatasa y provocando esto, una inadecuada adhesión célula-célula desencadenando inestabilidad de las membranas que previamente pudiesen o no estar debilitadas por acción de metaloproteasas, desprendiéndose las bandas fibrosas. La configuración lineal que dá la forma a la banda, pudiese seguir un patrón de reacción en cadena, es decir, que los puntos de unión celular, van desprendiéndose siguiendo la dirección de la fuerza que provoca la separación, siendo el extremo libre de la banda, el punto inicial de separación, siguiendo dos caminos.

Este mecanismo pudiese estar presente en cualquier etapa del desarrollo embrionario o fetal, e influiría en qué momento se combinan las diversas circunstancias que intervengan en la expresión génica. De ahí, la severidad o inocuidad del cuadro. Estas características particulares de cada individuo, serían las que intervienen en el hecho de el porqué unos embarazos sí son afectados por esta patología y otros no.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

EN LA ADHESION DE LA BANDA AL EMBRION O AL FETO:

Como se ha descrito antes, las Caderinas han sido caracterizadas en células epiteliales de la piel (de embrión y feto), y además en tejido placentario. Estas moléculas, pudiesen tener una estructura similar, encontrándose receptores a ambos lados, lo que proporciona cierta selectividad y atracción de un tejido hacia el otro. El porqué unas bandas se adhieren y otras no a partes fetales (o del embrión), dependerá de cuanto se expresen o no los genes responsables de su producción, influidos estos por la combinación de factores que se mencionaron previamente.

CONCLUSIONES

De la presente revisión se desprende que:

- 1.- No se sabe con exactitud que eventos moleculares se producen previo a la ruptura del amnios para la formación de bandas.
- 2.- Las teorías hasta ahora elaboradas, solo tratan de explicar el porqué las consecuencias de los eventos disruptivos observados en la secuencia de bandas amnióticas.
- 3.- La literatura, en general, cuando se refiere a bandas amnióticas, son estudios descriptivos de la secuencia de eventos que dan como resultado un recién nacido malformado. No trata de explicar qué sucede.
- 4.- La teoría propuesta por Torpin, es la que más encaja en los mecanismos propuestos y las que se refieren a disrupción vascular, vendrían siendo consecuencia de esta, aunque no explican el porqué de la formación de las bandas amnióticas.
- 5.- Se descartaría la teoría de Streeter, ya que a través de estudios, se ha mostrado que la secuencia de bandas amnióticas es un evento esporádico y cuando se presenta en un caso, los tejidos son microscópicamente normales. Si esta teoría fuese válida, habrían alteraciones a distintos niveles. Lo único descrito, son alteraciones disruptivas en tejidos que inicialmente se desarrollaron en forma normal.
- 6.- Las moléculas de adhesión celular, pudiesen jugar un papel importante en la secuencia de bandas amnióticas.
- 7.- En la expresión génica, están involucrados mecanismos de interacción celular con el medio ambiente y aspectos propios del individuo, y ello explicaría porqué unos embarazos son afectados y otros no por esta patología.

JUSTIFICACION

Como se describe en los antecedentes, la frecuencia del síndrome de bandas amnióticas (SBA) reportada es muy variable con un rango muy amplio, mucho debido a que en ocasiones quedan casos sin registrar. Cabe hacer notar, que esos datos son sobre nacidos vivos y cuando se describen en base a los abortos, esa frecuencia se incrementa en forma importante.

Los estudios revisados, hacen énfasis en casos de SBA, igualmente la literatura se refiere más a las consecuencias fetales ya establecidas de las bandas amnióticas, pero ninguno se refiere a determinar el porqué se forman y de ahí las consecuencias.

Debido a que se carece en la literatura de esta información, se ha revisado inicialmente la embriología y aspectos moleculares de las membranas amnióticas, que son la base para iniciar el estudio de los aspectos relacionados a su información.

La presente revisión puede servir como punto de partida para estudios que en el futuro, nos pudiesen responder a las preguntas surgidas y otras que seguramente irán surgiendo como resultado de la necesidad de búsqueda del ser humano.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿ Están las moléculas de adhesión celular involucradas en la secuencia de bandas amnióticas que se presenta en algunos embarazos ?

HIPOTESIS

La disminución de fosfatasa de receptores protein tirosina, por mecanismos multifactoriales, provoca deterioro de la afinidad de amniocitos, llevando a la formación de bandas amnióticas y un aumento en las caderinas determinan que dichas bandas se adhieran a la piel del embrión o el feto.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Graf J, Bealer J, Gibbs D, Adzick N, Harrison M. Chorioamniotic membrane separation: a potentially lethal finding. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:81-84
- 2.- Lockwood C, Ghidini A, Romero R, Hobbins J. Amniotic band syndrome: reevaluation of its pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1030-3
- 3.- Moore-Persaud. Embriologia clinica. Sexta edicion. Edit. McGraw-Hill. Interamericana. 1999.
- 4.- Bryant-Greenwood G. The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Placenta* 1998;19:1-11.
- 5.- Parry S, Strauss J. Premature rupture of fetal membranes. *New Engl J Med* 1998;338:663
- 6.- Freemont AJ. Adhesion molecules. *BMJ* 1998;51/4:175-184.
- 7.- Rowe T, King L, McDonald P, Casey L. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in human amnion mesenchymal and epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:915-921.
- 8.- Vadillo F, Hernandez A, Gonzalez G, Bermejo L, Iwata K, Strauss J. Increased matrix metalloproteinase activity and reduced tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1371-6.
- 9.- Vagnoni K, Zheng J, Magnes R. Matrix metalloproteinase-2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 of the sheep placenta during the last third of gestation. *Placenta* 1998;19:447-455.

- 10.- Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425-434.
- 11.- Furukawa F, Fujii K, Horiguchi Y, Matsuyoshi N, Fujita M, Toda K, et al. Roles of E-cadherin and P-cadherin in the human skin. *Micr Res Tech* 1997;38(4):343-352. (Abstract)
- 12.- Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 1990;59:237-252. (Abstract)
- 13.- Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell* 1992;69:11-25. (Abstract)
- 14.- Lasky LA. Selectins: interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation. *Science* 1992; 258:964-969.
- 15.- Peach RJ, Hollenbaugh D, Stamenkovic I, et al. Identification of hyaluronic acid binding sites in the extracellular domain of CD44. *J Cell Biol* 1993;122:257-264.
- 16.- Beckman G, Bork P. An adhesive domain detected in functionally diverse receptors. *Trends Biochem Sci* 1993;18:40-41. (Abstract)
- 17.- Schwartz MA, Ingber DE. Integrating with integrins. *Mol Biol Cell* 1994;5:389-393.
- 18.- Lockwood C, Ghidini A, Romero R. Amniotic band syndrome in monozygotic twins: prenatal diagnosis and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1988;71:1012.
- 19.- Schwarler P, Moscoso G, Senat M, Carvalho J, Gould D, Ville Y. The cobweb syndrome: first trimester sonographic diagnosis of multiple amniotic band confirmed by fetoscopy and pathological examination. *Hum Reprod* 1998;13/10:2966-2969.
- 20.- Boyd P, Keeling W, Selinger M, Mackenzie I. Limb reduction and chorion villus sampling. *Prenat Diagn* 1990;10:437-441.

- 21.- Banforth J. Amniotic band sequence: Streeter hypothesis reexamined.
Am J Med Genet 1992;41:280-287.
- 22.- Seeds J, Cefalo R, Herbert W. Amniotic band syndrome.
Am J Obstet Gynecol 1982;144:243.
- 23.- Bustamante J, Galindo D, Leal G. Apendice caudal en los defectos secuenciales de ruptura prematura de amnios. Presentacion de un caso. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico* 1997;65:114.
- 24.- Kalousek D, Banforth S. Amnion rupture sequence in previable fetus.
Am J Med Genet 1988;31:63-73.
- 25.- Higginbotton M, Jones K, Hall B, Smith D. The amniotic band disruption complex: timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects.
J Ped 1979;95:544-549.
- 26.- Worthen N, Lawrence D, Bustillo M. Amniotic Band syndrome: antepartum ultrasonic diagnosis of discordant anencephaly. *J Clin Ultrasound* 1980; 8/5:453-455.
- 27.- Burrows P, Lyons E, Phillips H, Oates I. Intrauterine membranes: sonographic findings and clinical significance. *J Clin Ultrasound* 1982;10/1:1-8.
- 28.- Wehbeh H, Fleisher J, Karimi A, Mathony A, Minkoff H. The relationship between the ultrasonographic diagnosis of innocent amniotic band. Development and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 1993;81:565-8.
- 29.- Seidman J, Abbondanzo S, Watking W, Ragsdale B, Manz H. Amniotic band syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:891-897.

- 30.- Ornoy A, Sekeles E, Sadovsky E. Amniogenic bands as a cause of syndactyly in a young human fetus. *Teratol* 1974;9:129-134.
- 31.- Martinez-Frias M. Epidemiological characteristics of amniotic band sequence (ABS) and body wall complex (BWC): are they two different entities?
Am J Med Genet 1997;73:176-179.
- 32.- Jones K, Smith D, Hall B, Hall J, Ebbin A, Massoud H. A pattern of craneofacial and limb defects secondary to aberrant tissue bands. *J Ped* 1974;84/1:90-95.
- 33.- Knowles S. The amniotic band syndrome. *J Paediatr Child Health* 1991;27:72-73.
- 34.- Baker C, Rudolph A. Congenital ring constrictions and intrauterine amputations.
Am J Dis Child 1971;121:393-400.
- 35.- Moerman P, Fryns J, Vandenbergue K, Lawuerins. Constrictive amniotic bands, amniotic adhesion and limb body wall complex: discrete disruptio secuencias with pathogenetic overlap. *Am J Med Genet* 1992;42:470-479.
- 36.- Romero R. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. 1988. Apleton and Lange.1988.
- 37.- Kohler H. Congenital transverse defects of limb and digits.
Arch Dis Child 1961;263-276.
- 38.- Isachsohn M, Abouafia Y, Horowitz B, Ben-hur N. Congenital annular constrictions due to amniotic bands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976;55:179-182.
- 39.- Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands.
Am J Obstet Gynecol 1965;91/1:65-75.

- 40.- Van Allen M, Curry C, Gallagher R. Limb body wall complex.
Am J Med Genet 1987;28:529-548.
- 41.- Grahan J, Miller M, Stephan M, Smith D. Limb reduction anomalies and early in utero limb compression. *J Ped* 1980;96/6:1052-1056.
- 42.- Canabate F, Gonzalez M, Martin M, Martinez A, Hernandez J, Vargas J, Lopez J. Síndrome de bandas amnióticas: presentación de 4 casos.
Rev Esp Pediatr 1993;49:141-143
- 43.- El Marandy E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity.
Am J Obstet Gynecol 1996;174:843-849.
- 44.- Ashkenazy M, Borenstein R, Katz Z, Segal M. Constriction of the umbilical cord by an amniotic band after midtrimester amniocentesis.
Acta Obstet Gynecol Scand 1982;61:89-91
- 45.- Kendrick F, Field L. Congenital anomalies induced in normal and adrenalectomized rats by amniocentesis. *Anat Rec* 159:353-356.
- 46.- Romero R, Brody D, Oyarzum E, Mazor M, King Y, Hobbins J, Durum S. Infection and labor III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition.
Am J Obstet Gynecol 1989;160:1117-1123.
- 47.- Gravett M, Hitti J, Hess D, Eschenbach D. Intrauterine infection and preterm delivery: evidence for activation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis.
Am J Obstet Gynecol 2000;182:1401-1413.

- 48.- Dudley D, Tratman M, Mitchell M. Inflammatory mediators regulate interleukin-8 production by cultured gestational tissues: evidence for a cytokine network at the chorio-decidual interface. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:404-410.
- 49.- Borel J, Maquart F. La cicatrizacion. *Mundo cientifico* 119/11:1188-1195.
- 50.- Mitchell M, Branch D, Lundin-Schiller S, Romero R, Daynes R, Dudley D. Immunologic aspects of preterm labor. *Semin Perinatol* 1991;15:210-224.
- 51.- Lubinsky M, Sujansky E, Sanger W, Salyards P, Severn C. Familial amniotic bands. *Am J Med Genet* 1983;14:81-87.
- 52.- Fortunato S, Menon R, Bryant C, Lombardi S. Programed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1468-1476.