

Genética de la preeclampsia

Genetics of preclampsia

DIEGO ARENAS¹, CLARA MESA C²

Forma de citar: Arenas D, Mesa C. Genética de la preeclampsia. Rev CES Med 2008;22(2):57-67

RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo específico del embarazo y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y neonatal en todo el mundo, afectando 5 a 7% de todos los embarazos. En Colombia es la primera causa de morbilidad y mortalidad materna, siendo un problema de salud pública. Muchas investigaciones coinciden en que su origen se relaciona con la interacción entre factores genéticos y ambientales. Múltiples estudios han explorado factores genéticos tratando de identificar regiones cromosómicas y genes candidatos cuyas variantes se relacionen con una mayor susceptibilidad a la enfermedad. La presente revisión ofrece una visión general de los factores genéticos asociados a la preeclampsia.

PALABRAS CLAVES

Preeclampsia

Patogenesis

Genética

Polimorfismo

Ligamiento

¹ Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia Universidad CES

² Docente Grupo Alto Riesgo Obstétrico Universidad CES. Grupo de Investigación GinecoCES.

Recibido: julio 21 de 2008. Revisado: agosto de 2008. Aceptado: octubre 22 de 2008.

ABSTRACT

Preeclampsia is a hypertensive disorder that occurs only during pregnancy and is one of the main causes of maternal and neonatal morbidity and mortality, affecting 5-7% of pregnancies. In Colombia it is the primary cause of maternal morbidity and mortality, and an important public health issue. Many investigations agree that its origin is related to the interaction of genetic and environmental factors. Numerous studies have explored genetic factors in attempt to identify chromosomal regions and candidate genes, variants of which are related with increased susceptibility to the disease. This review offers a general vision of the genetic factors associated with preeclampsia.

KEYWORDS

Preeclampsia

Pathogenesis

Genetics

Polymorphism

Linkage

Association studies

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE), enfermedad exclusiva del embarazo, es una de las tres principales causas de mortalidad materna en el mundo, y se caracteriza por presión arterial mayor de 140/90 mmHg y proteinuria mayor de 0,3 g/l después de las 20 semanas de gestación (1,2).

Puede afirmarse que es una de las enfermedades que complican el embarazo más importante en muchos países. En Colombia, según estadísticas oficiales del Ministerio de Salud, ocupa el primer puesto en mortalidad materna, con 42 por 100 000 nacidos vivos (3). La morbimortalidad materna asociada a la preeclampsia incluye: insuficiencia renal, síndrome HELLP, eclampsia,

insuficiencia hepática, accidente cerebro vascular e incluso llevar a la muerte materna. El compromiso fetal por la preeclampsia se da como resultado de la restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, prematuridad iatrogénica, sufrimiento fetal agudo e incluso por la muerte fetal y neonatal (4).

El origen de la PE es motivo de debate y de innumerables teorías. La invasión del trofoblasto, los polimorfismos genéticos, la activación vascular de células endoteliales, la intolerancia materna al sistema inmunológico y la respuesta sistémica a procesos inflamatorios son procesos implicados en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (5).

Muchas investigaciones coinciden en que su origen se relaciona con la interacción entre factores genéticos y ambientales (5). Por esta razón, las investigaciones han enfocado sus pesquisas hacia la detección de factores genéticos tratando así de identificar regiones cromosómicas y genes candidatos cuyas variantes se relacionen con una mayor susceptibilidad a la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL DE LA REVISIÓN

Revisar la literatura disponible acerca de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición y presentación de la preeclampsia, y los polimorfismos genéticos mas frecuentemente asociados.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con el fin de encontrar la literatura necesaria para cumplir con el objetivo planteado se realizó una búsqueda en los idiomas ingles y castellano

utilizando las siguientes bases de datos: Ovid, Hinari, Medline y Pubmed. Se obtuvieron 49 artículos relacionados con el tema, de los cuales fueron recuperados 30. De estos 30, son relevantes 20 estudios y se recomiendan seis basado en los siguientes criterios de selección: mérito científico de la revista, la calidad metodológica del artículo, ser artículo de revisión o metanálisis originales, los cuales se citan a continuación.

1. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Nov 15;105(2):94-113. Review.
2. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2003 Jan;58(1):39-66. Review.
3. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. *Medunab* 2002;15:185-194.
4. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008 Jan;75(1):1-8. Epub 2007 May 6. Review.
5. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul;106(1):162-72. Review.
6. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Apr;131(2):115-26. Epub 2006 Nov 16. Review.

MARCO CONCEPTUAL

Con relación a la etiología de la PE, múltiples estudios han postulado gran cantidad de teorías, las cuales en su mayoría confluyen en presentar la disfunción endotelial como vía común fisiopatológica.

A pesar de no ser aceptado por todos los autores, el modelo propuesto de dos etapas, una de alteración de perfusión placentaria [etapa 1] y otra de disfunción endotelial o síndrome materno [etapa 2], es quizá el que más permite la

introducción de los mecanismos etiopatogénicos genéticos en su explicación, es por eso que utilizaremos este modelo explicativo y no los otros modelos existentes en la literatura. La disfunción endotelial ha sido identificada como la vía final en la patogénesis de la preeclampsia. Esta no parece ser causada por la hipertensión, sino por daño tóxico (5,6). La invasión deficiente del trofoblasto hacia las arterias espirales es responsable de una insuficiente adaptación de la circulación útero/placentaria.

Normalmente la invasión del trofoblasto y la subsiguiente remodelación de las arterias espirales resultan en diámetros de las arterias espirales de sólo 40 % respecto a los hallados en embarazos normales. Las arterias espirales son remodeladas por el trofoblasto mediante invasión de sus paredes causando pérdida de la capa muscular y la lámina elástica interna (éstas y otras anomalías de la placentación parecen ser características derivadas de genes paternos) (6).

Esto convierte al sistema placentario normal de alto flujo y baja resistencia en un sistema de bajo flujo y alta resistencia, lo que lleva a isquemia placentaria, que se cree es el desencadenante de este cuadro clínico a través de sustancias liberadas por el útero o la placenta isquémica que afecta la función endotelial, ya sea por liberación de sustancias vasoconstrictoras o inhibición de las influencias vasodilatadoras (6).

Las células endoteliales activadas o dañadas por radicales libres de oxígenos, peroxidación de lípidos, quimiotaxis de células inflamatorias y agentes vasopresores (desequilibrio prostaciclina/tromboxano A2) causan vasoconstricción y promueven la trombosis y fibrosis, y a nivel sistémico se provoca un fenómeno de consumo de fibrina y productos de la coagulación, además de hipertensión (tratando de mejorar la perfusión placentaria) y lesión de múltiples órganos. El estrés oxidativo se ha propuesto como el factor común entre el modelo de dos etapas de la preeclampsia (7).

Múltiples sustancias y sus genes codificadores relacionados con la función endotelial y vascular han sido estudiadas en relación a su posible papel en la fisiopatología de la PE, las más estudiadas son leptina, P-selectina, factor activador de plaquetas, angiotensinógeno, angiotensina II, óxido nítrico, endotelinas, prostaglandinas, péptido atrial natriurético factor V de Leiden, metilentetrahidrofolato reductasa y epóxido hidroxilasa (6,7).

Hay cuatro respuestas fisiopatológicas posibles:

1. Maladaptación inmunológica

En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas. En relación al compromiso de la inmunidad humoral, se han reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y de las fracciones del complemento C3 y C4 (8). En la PE parece existir, a diferencia del embarazo normal, una respuesta inadecuada de anticuerpos maternos, representada por una no eliminación por parte del sistema retículo endotelial de antígenos del feto, los que en la circulación materna forman complejos inmunes que causan daño vascular y activación del sistema de la coagulación (9).

Los antígenos fetales inducen reacciones de inmunidad mediada por células. En la decidua media el reconocimiento inmunológico del trofoblasto, en este nivel del citotrofoblasto se ha identificado un antígeno del sistema mayor de histocompatibilidad con escasa heterogeneidad (pocos epítopes) conocido como HLA-G, el cual es expresado casi exclusivamente a nivel del citotrofoblasto, y que se piensa está en relación con el reconocimiento y mantenimiento del embarazo (9).

La gestante que desarrolla preeclampsia tiene una disminución en su respuesta de inmunidad celular especialmente en el recuento de linfocitos T

ayudadores y en la relación de linfocitos T ayudadores/supresores. También es reconocido que el estrés en pacientes que desarrollan preeclampsia se asocia con una disminución en la respuesta de inmunidad celular (9,10).

Apoyan esta hipótesis:

- El riesgo de preeclampsia disminuye después del primer embarazo (excepto si el intervalo entre embarazos es mayor a 10 años).
- Efecto protector de la multiparidad.
- El genotipo materno es responsable de portar la susceptibilidad al desarrollo de preeclampsia (aunque no se ha determinado un gen responsable) (11).

2. Isquemia placentaria

El daño celular causado por la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno a la placenta, producto de la falla en la producción de un sistema de alto flujo con baja resistencia secundario a la no relajación (dilatación) de las arterias espirales. La exportación incrementada de membranas de micro vellosidades del sincitiotrofoblasto (STBM) en mujeres preeclámpticas daña al endotelio e inhiben su proliferación (12). La isquemia placentaria además causa un estrés oxidativo importante sobre el endotelio vascular.

La placentación anormal debida a fallo de trofoblasto también puede relacionarse con mutaciones específicas, como en los genes que codifican para metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular (4,5,13).

3. Estrés oxidativo

Hay muchas sustancias y mediadores capaces de generar radicales libres de oxígeno y otras sustancias capaces de dañar al endotelio. En la

preeclampsia hay una fuerte interacción entre agentes oxidantes aunada a la deficiencia de alguno de los mecanismos encargados de hacer frente a este estrés. Las enzimas implicadas en el estrés oxidativo son la superóxido dismutasa, oxido nítrico sintasa homocisteína, y las alteraciones que condicionan la hiperhomocisteinemia (mutación en 5 10-metilentetrahidrofolato reductasa, cistation â-sintasa). Todo esto, aunado a anomalías en la expresión del factor V de Leiden y al daño endotelial, son factores protrombóticos que acentúan el daño tisular (4,12,14). En las mujeres portadoras de factores de riesgo congénitos para trombosis (factor V Leiden o la mutación G20210A de la protrombina), mas la tendencia trombótica del embarazo, se incrementa el riesgo de formación de lesiones trombóticas de la placenta, que podría comprometer la circulación materno-fetal, siendo ésta el posible mecanismo común de algunas complicaciones del embarazo, como preeclampsia/eclampsia, pérdida fetal recurrente, muerte intrauterina, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento de placenta (9,10,12,14).

4. Susceptibilidad genética

El tipo de herencia ligado a la preeclampsia ha sido objeto varias investigaciones. Hay descritas múltiples alteraciones genéticas que se han tratado de ligar a la presencia de preeclampsia involucrando hasta al menos 26 genes diferentes, siendo en su mayoría datos no concluyentes. Están involucrados tanto genes maternos como fetales (paternos) (4,7,11,14). Se ha encontrado que la incidencia de preeclampsia es de 37 % en hermanas, 26 % en hijas y, 16 % en nietas (12,14). Los genes que participan en la preeclampsia pueden ser agrupados de acuerdo al papel que juegan en la etiología de la enfermedad según cada una de las hipótesis mencionadas; pudiéndolos clasificar en relacionados con la formación de la placentación, reguladores de la presión arterial, involucrados en la isquemia placentaria y genes que intervienen en el daño/remodelación del endotelio vascular (7,12,14).

Probables factores predisponentes

Son muchos los factores asociados con la presencia de la enfermedad, como se ve en el cuadro 1 (10, 14).

Cuadro 1. POSIBLES FACTORES PREDISPONENTES DE LA PREECLAMPSIA

Factores afectados por la genética	Factores independientes de la genética	Factores asociados a enfermedad materna	Factores con relación molecular y pueden verse influidos por herencia
Interacciones madre feto genes HLA	Bajo nivel económico	Hipertensión arterial crónica	Embarazo gemelar
Variabilidad genética sistema renina angiotensina	Primigravidez	Diabetes mellitus	Anormalidades coagulación
Variabilidad genética del endotelio	Mujeres jóvenes	Enfermedad renal	Placentación defectuosa
Oxido nítrico sintasa	Prematuridad madre Raza negra Obesidad	Síndrome antifosfolípidos	Hiper-/dislipidemias

Genética y preeclampsia

La mayoría de los autores aceptan que el síndrome preeclampsia/eclampsia tiene un estrecho componente familiar. Hijas de madres preclámpticas tienen una alta probabilidad de desarrollar preeclampsia/ eclampsia, hasta un 30 % de hijas de madres con preeclampsia presentan esta patología durante sus embarazos; es por ésto que el fenotipo de pacientes con preeclampsia es vital para cualquier estudio genético (12).

Sin embargo, el tipo de herencia asociado a la aparición de la PE ha sido motivo de gran investigación y debate. Dentro de las hipótesis propuestas está la que propone que la susceptibilidad podría ser heredada por un gen único materno, autosómico recesivo, o por un gen dominante con penetrancia incompleta.

Otros autores han coincidido en postular que la susceptibilidad a la PE se condiciona por interacciones complejas entre dos o más genes maternos con factores ambientales, genotipos fetales y paternos (vía feto) y concluyen que es muy probable que la susceptibilidad se deba a la acción de varios genes que actúan en la madre y en el feto, modificados por factores ambientales (15,17).

Se ha logrado establecer que la PE no está influenciada por un modelo genético materno exclusivo, pues se sabe hoy el impacto de los genes fetales, encontrando que tanto madre como feto contribuyen igualmente al riesgo de preeclampsia; en este sentido, la contribución fetal estaría afectada por genes paternos (12,18). En los hombres cuyas madres padecieron una PE durante su gestación, se tiene hasta un 100 % más riesgo de que una mujer por ellos embarazada desarrolle esta enfermedad durante la gestación (19). Esta heterogeneidad hace que la preeclampsia sea considerada actualmente como una enfermedad genéticamente compleja que no sigue un patrón de herencia mendeliano (4, 10,12).

Varias investigaciones han informado de la asociación entre la PE y diferentes genes polimorficos, sin embargo, la falta de reproducibilidad de la genética, y la falta de estudios de casos y controles, ha llevado a la incertidumbre acerca de la naturaleza y el número de genes que contribuyen al riesgo de la preeclampsia (11,16).

Para el análisis genético de la PE se utilizan dos tipos de metodologías. La primera, por medio de estudios de ligamiento genético identificando regiones cromosómicas en familias en las que se haya presentando la entidad a estudio. La segunda, por medio de estudios de asociación tratando de identificar genes candidatos implicados en el desarrollo de la enfermedad (15,16).

Estudios de ligamiento

El ligamiento genético ilustra el orden de los genes sobre un cromosoma y las distancias relativas entre esos genes. Una de las medidas más importantes es el valor del LOD Score (del inglés, logarithm of odds), el cual expresa la probabilidad de que dos o más genes o loci (lugares genéticos) estén 'ligados'. De acuerdo con el valor LOD score hay ciertos criterios de significancia, así: ausencia de ligamiento (LOD score 0 a 2,1), ligamiento sugestivo (LOD score 2,2-3,5), ligamiento significativo (LOD score 3,6-5,3), ligamiento altamente significativo (LOD score >5,4). Este último significa que es muy probable que el gen candidato para la entidad se encuentre en la región estudiada (12,15,18).

En uno de los estudios realizados por el Doctor Arngrimsson en 1997 se enfocó en el gen NOS3 que codifica para la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) - ubicado en la región 7q36- el cual fue postulado como gen candidato, teniendo en cuenta la importancia del óxido nítrico en la fisiología del embarazo. Evaluó 148 pacientes irlandesas y escocesas para analizar tres marcadores microsátélites: dos de ellos

flanqueantes al gen NOS3 (D7S505 y D7S483), y otro ubicado en el intrón 13 del mismo (NOS3i13). En el análisis paramétrico, el marcador flanqueante D7S505 mostró ligamiento sugestivo (LOD score 3,36) (19,20, 21).

Con estos resultados, se confirmó el ligamiento entre el locus 7q36, que contiene el gen de la eNOS, y la preeclampsia. Específicamente, tales resultados indicaron que estos marcadores están estrechamente ligados a una variante genética, que predispone a los síndromes hipertensivos asociados con el embarazo de carácter familiar (20, 21).

En el 2000, el doctor Moses realizó un estudio en 366 individuos reclutados en un período de 15 años y pertenecientes a 26 familias australianas y ocho de Nueva Zelanda. En esta población se estudiaron 400 marcadores microsatélites y reportaron, para un grupo general que incluía a pacientes con hipertensión gestacional transitoria, un LOD score máximo de 2,58 (valor $p < 0,05$) entre la región D2S112 – ubicado en el brazo largo del cromosoma 2 (17,18,22).

Diferentes estudios muestran que hasta ahora las regiones cromosómicas más significativas, en cuanto a ligamiento genético en preeclampsia, se ubican en los cromosomas 2 y 4 (18,22).

Estudios de asociación

Los estudios de "asociación genética" buscan establecer la relación estadística entre variables genéticas poblacionales y un fenotipo determinado (ejemplo: rasgo, riesgo de enfermedad). Estos están siendo utilizados para descubrir el componente genético que subyace a las enfermedades comunes de alta prevalencia como la diabetes mellitus, la enfermedad coronaria o la preeclampsia (15, 16, 22).

Se trata generalmente de estudios de cohortes prospectivas o de tipo casos y controles, en los

cuales se establece el peso relativo del componente genómico con respecto a otros factores como el ambiente y el riesgo de desarrollar la enfermedad, ya sea en forma directa o en combinación con otros componentes de su fisiopatología. Los genes específicos implicados pueden depender, por lo menos en parte, de las características de la población que es estudiada (pertenencia étnica, severidad de la enfermedad, edad materna, o edad gestacional al inicio de la enfermedad) (22).

Genes candidatos

Son varios los genes asociados con el desarrollo de la PE, los cuales pueden ser agrupados de acuerdo al papel que juegan en la etiología de la enfermedad o de acuerdo a las hipótesis mencionadas; se pueden clasificar en aquellos genes relacionados con la regulación de la presión arterial, genes candidatos a coagulopatía e injuria vascular, genes candidatos a la regulación inmunológica y genes candidatos al estrés oxidativo (20-22).

Genes relacionados con la regulación de la presión arterial

Angiotensinógeno (AGT)

EL AGT, aparte de encontrarse en altas concentraciones circulantes en plasma y líquido amniótico, está expresado alrededor de las arterias espirales durante el primer trimestre del embarazo. Los genes que codifican los aspectos del sistema renina-angiotensina (RAS) son buenos candidatos en la etiología de la PE debido a su papel importante en la regulación de la presión sanguínea, del volumen de los fluidos corporales y de la remodelación vascular (21,23). Uno de los genes más profundamente estudiado en la genética molecular de la PE, es el angiotensinógeno (AGT), siendo sus polimorfismos dialélicos M235T y G-6A2, los que se han usado más frecuentemente como marcadores en los estudios de asociación (22).

Se ha demostrado que el alelo T235 se asocia con la PE, especialmente cuando ésta es grave; los resultados de los trabajos en este campo son conflictivos debido principalmente a la heterogeneidad genética y fenotípica de las poblaciones estudiadas, a la falta de control del efecto de otros factores de riesgo de PE en algunos estudios, y a una potencia estadística limitada en muchos trabajos (23).

Receptor de angiotensinogeno tipo II (Receptor AT2)

Debido a la baja expresión de AT2 no sólo en la placenta, sino en la mayoría de los órganos durante la vida adulta, el papel fisiológico de este receptor ha sido poco investigado (23). Se ha demostrado que la angiotensina II reduce la actividad de 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11b-HSD2) a través del receptor AT2 dando lugar a la disminución de la actividad de 11b-HSD2 y aumentando a nivel intracelular la disponibilidad de cortisol, que podrían ser relevantes para la patogénesis de la hipertensión. Hasta la fecha, la asociación entre el receptor AT2 y el polimorfismo C4599A, asociado a preeclampsia no ha podido ser estudiado (18,22,23).

Óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)

El óxido nítrico (ON) es sintetizado por la óxido nítrico sintasa a partir del aminoácido L-arginina, y es el modulador fundamental del tono en el lecho vascular vellosos placentario; además, el ON juega un papel muy importante en el control de la tensión arterial sistémica. Una disminución del ON genera un aumento de la vasoconstricción, del estrés oxidativo y de la disfunción endotelial (24).

Recientemente, la PE se ha asociado con el transporte de un gen NOSe polimorfismo Glu298Asp, una variante que conduce a la sustitución del ácido glutámico por ácido aspártico en el codón 298. Esta variante se asocia con la reducción de

la vasodilatación dependiente del endotelio en el embarazo y también se ha asociado con el riesgo de cardiopatía isquémica para el que la preeclampsia es también un factor de riesgo (12, 24).

Los estudios han encontrado que mujeres gestantes sanas portadoras del polimorfismo Glu298Asp, presentan una reducción del 21 % en la vasodilatación mediada por flujo (una respuesta mediada principalmente por NO) comparadas con las mujeres sin polimorfismo (24).

Genes candidatos a coagulopatía e injuria vascular

Metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

Esta enzima interviene en la reacción de remetilación de la homocisteína. Al disminuir la cantidad de este cofactor por déficit o alteración de la enzima MTHFR no se puede llevar a cabo la reacción de metilación de la homocisteína, lo que genera aumento en sus concentraciones plasmáticas, llevando al estado conocido como hiperhomocisteinemia. El aumento de los niveles de homocisteína aumenta el riesgo de un evento trombotico e induce una inadecuada remodelación vascular o injuria vascular.

La mutación más comúnmente reportada asociada con la preeclampsia es la del nucleótido 677 (G677T), lo que da lugar en una sustitución de aminoácidos de una citosina por una timina (25). Estudios realizados en tres grupos poblacionales diferentes reportaron asociación entre el genotipo homocigoto para el C677T y pacientes con preeclampsia, tanto en mujeres japonesas como italianas y húngaras. Sin embargo, estos hallazgos no han sido reproducibles en recientes trabajos realizados en población australiana, americana, surafricana y holandesa (26).

Factor V de Leiden

En 1994 se conoce la alteración genética de la sustitución de una adenina por una guanina en el nucleótido 1691 en el exón 10 del factor V (G1691A), que causa una sustitución de una arginina por una glutamina en la posición 506 de la proteína factor V, la proteína resultante de este cambio se conoce como Factor V Leiden. Esta mutación determina la inactivación del factor V, por la proteína C activada, lo que le permite conservar su actividad procoagulante y predisponer a desórdenes tromboembólicos. Este estado de hipercoagulabilidad, lleva a la formación de trombos en la placenta, hallazgo encontrado en cerca del 40 % de las pacientes con historia de PE severa (26,27).

La importancia de esta mutación está relacionada con complicaciones del embarazo asociadas a un estado de hipercoagulabilidad; aumentando en 8 veces el riesgo de presentar trombosis venosa profunda durante el embarazo y en 10 veces el riesgo de desarrollar infartos placentarios que comprometan más del 10 % de la placenta (27).

Protrombina

La forma activa de protrombina desempeña un papel fundamental en la regulación de coagulación, la fibrinólisis, y los procesos celulares. La variante alélica protrombina G20210A es una mutación en el gen de la protrombina asociada a un aumento de la concentración plasmática de protrombina y que confiere un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y la susceptibilidad a la preeclampsia (27).

Genes candidatos a la regulación inmunológica

Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α).

El FNT- α participa en el proceso de modulación del crecimiento vascular e invasión del trofoblasto

mediante la activación de los leucocitos deciduales y la alteración de la producción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento placentario. Un polimorfismo de sustitución en la posición -308 en el promotor del TNF- gene produce dos alelos conocidos como TNF α -1 (G) y TNF α -2 (A).

Los estudios epidemiológicos del doctor Chen G. et al. (1996) han tenido resultados mixtos, que sugieren que el alelo TNF α -1 se incrementa en la PE, aunque otro estudio del doctor Dizon-Townso et al. (1998) no encontró diferencias significativas en las frecuencias entre este alelo en mujeres preeclámplicas y controles normotensos (28).

HLA- G

El antígeno G del leucocito humano (HLA-G) es un gen clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, se ha demostrado que ayuda a regular la liberación de citoquinas y, por tanto, podría ser importante en el bloqueo de una respuesta inmune materna a la placenta y asegurar un embarazo viable además ayuda a la prevención de la preeclampsia. Se ha propuesto que la disminución en la expresión del HLA-G es causa de una aberrante diferenciación del trofoblasto, lo que afectaría el recambio de las arterias espirales comprometiendo el flujo y desencadenando isquemia placentaria; estado que puede reconocerse como causa importante de disfunción endotelial (29).

El estudio realizado por O'Brien et al. (2001) demostró un déficit en los niveles de transcripción del HLA-G3 en placentas de mujeres con preeclampsia moderada al compararlas con gestantes normales, valores que se correlacionan con el polimorfismo silencioso CAC-CAT ubicado en el exón 3 del gen que codifica para esta molécula (29).

Genes candidatos al estrés oxidativo

Lipoproteína lipasa (LPL)

Una disminución en la actividad LPL podría dar lugar a disfunción de las células endoteliales. La acumulación de triglicéridos y de ácidos grasos libres en las mujeres con preeclampsia ha dado lugar a la realización de diversos estudios para tratar de identificar asociaciones entre mutaciones del gen que codifica para la LPL con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y dislipidemias. Se han identificado hasta el momento en pacientes con PE que están asociados con alteraciones en los lípidos plasmáticos, estos genes: Asn291Ser, Asp9Asn, T-93G, y Ser447X (30).

CONCLUSIONES

La PE amenaza la vida materna y fetal, es una enfermedad multifactorial, donde están involucrados factores genéticos, ambientales, inmunológicos, endocrinos y muchos otros que están en investigación. Al ser considerada la preeclampsia una entidad compleja desde el punto de vista genético, la búsqueda de factores genéticos involucrados en el origen de la preeclampsia se seguirá desarrollando, buscando para un futuro la codificación completa de los genes asociados a la presencia de la entidad, contribuyendo de esta forma al esclarecimiento de su etiología y quizá en algún momento permitiéndonos la prevención y detección temprana de esta patología.

Esta búsqueda seguirá siendo ardua y amplia en vista de la existencia de interacciones entre factores genéticos maternos y paternos. Conocer la etiología de la preeclampsia es de gran importancia, para así poder proporcionar claves en la prevención y el manejo de este importante problema de salud pública.

REFERENCIAS

1. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359-75.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22.
3. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES 2000). Disponible en: URL:<http://www.minsa.gov.pe/enfermedad/saludmaterna.htm>
4. Myers JE, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 119-125
5. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357:53-6.
6. Augusta M.A, Lachmeijera B, Guustaaf A, Gerard Pals. Searching for preeclampsia genes: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 105 : 94-113.
7. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part II: Experimental and Genetic Considerations. *Obstet and Gynecol Survey* 2002; 57 (9): 619-40.
8. Igor Medica, Andrej Kastrin, Borut Peterlin. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 131: 115-126.
9. Saftlas A, Beydoun H, and Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106: 162-172.
10. Moses E; Johnson M, Tommerdal L; Forsmo S. Genetic association of preeclampsia to the

- inflammatory response gene SEPS1. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2008; 198:336.e1-336.e5.
11. Darcy B. Carr, MD,a Meira Epplein, MA,b Catherine O. Johnson, BA,b Thomas R. Easterling, MD,a Cathy W. Critchlow, PhD. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005 193, 965–72
 12. Wilson MI, Goodwin TM, Pan VI, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. Obstet and Gynecol Survey 2003; 58(1):39-66.
 13. López-Jaramillo P, Casas JP, Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanism. Braz J Med Biol Res: 2001;10: 1227-35.
 14. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. Clin Obstet and Gynecol 1999; 42 (3): 422-35.
 15. Serrano Díaz N, Páez Leal M, Martínez Linares M. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. MEDUNAB 2002;15: 185-194
 16. Zuluaga, NA, Londoño JG. Genética de la preeclampsia: una aproximación a los estudios de ligamiento genético. Biomédica, Vol.24 No.2 (jun. 2004). p 207-225
 17. Barbara Schiessl. Inflammatory response in preeclampsia. Molecular Aspects of Medicine 2007; 28: 210–219.
 18. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. Naturez 2000;405(15):847-56.
 19. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A et al. Paternal and maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia. N Engl J Med 2001; 344 (12): 867-72
 20. Augusta M.A, Lachmeijera B, Guustaf A, Gerard Pals. Searching for preeclampsia genes: European Journal of Obstetrics & Gynecology 2005; 106: 162-172.
 21. Melissa L. Wilson, MPH, Thomas Murphy Goodwin. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. Obstetrical and Gynecological Survey. 2002; 58: 39-66.
 22. Cardon LR, Bell J. Association study designs for complex diseases. Nature Reviews Genetics 2001; 2:91-99.
 23. Inoue F, Nakajima T, Williams C et al. A nucleotide substitution in the promoter of human AGT is associated with essential hypertension and effects basal transcriptions. J Clin Invest 1997;99:1786-97.
 24. Savvidou MD, Vallance PJ, Nicolaides KH et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and maternal vascular adaptation to pregnancy. Hypertension 2001 Dec 1;38(6): 1289-93.
 25. Refsum H, Veland PM, Nygard O. Homocysteine and cardiovascular disease. Annu Rev Med 1998;49:31-62.
 26. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden, C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. Thromb Haemost 1997 Jun; 77(6):1052-4
 27. Nagy B, Toth T, Rigo J et al. Detection of Factor V Leiden mutation in sever preeclampsia in hungarian women. Clin Genet 1998; 53:478-81.
 28. Hun JS, Chen HL, Miller L et al. Tumor necrosis factor: pivotal components of pregnancy? Biol Reprod 1996;4554-62.
 29. O'Brien M, McCarthy T, Jenkins D et al. Altered HLA-G transcription in pre-eclampsia is associated with allele specific inheritance: possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease. Cell Mol Life Sci 2001 58(12-13):1943-9.
 30. Kim YJ, Williamson KC, Smith JL et al. Lipoprotein lipase gene mutations and the genetic susceptibility of preeclampsia. Hypertension 2001; 38:992-6.