

# DEL EDITOR SOBRE LA PUBLICACIÓN DE UNA APROXIMACIÓN BIOINFORMÁTICA A LA GENÉTICA DE LA PREECLAMPSIA

Dr. José Pacheco<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Director, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia

---

jpachecoperu@yahoo.com

---

En un Editorial reciente hacíamos un comentario sobre las nuevas Guías de Hipertensión en el Embarazo publicados por el Equipo de Trabajo de Hipertensión en el Embarazo y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos – ACOG<sup>(1)</sup>. En estas nuevas Guías se hace referencia principalmente a la preeclampsia (PE), en cuya definición se ha eliminado la dependencia del diagnóstico de la proteinuria. Cuando no existe proteinuria, el diagnóstico de la preeclampsia se hará cuando la gestante presente hipertensión asociada con plaquetopenia, función hepática alterada, insuficiencia renal, edema pulmonar o aparición de alteraciones cerebrales o visuales<sup>(2)</sup>, es decir, que existe compromiso de órganos y sistemas por la disfunción endotelial y otros. En el Prólogo de las Guías se hace énfasis que la etiología no ha sido aclarada, la incidencia de PE ha aumentado 25% en los EE UU en las últimas dos décadas, es causa de morbi-mortalidad materna y perinatal y es factor de riesgo cardiovascular en el futuro. Señala que, a pesar de los avances sustanciales en los conocimientos sobre la fisiopatología de la preeclampsia en los últimos 10 años y los esfuerzos para obtener evidencia para el manejo terapéutico, esto no ha mejorado los resultados.

En el Perú, las muertes maternas por preeclampsia representan la segunda causa de muerte materna –después de las hemorragias- y aumentaron de 19% en 2007<sup>(3)</sup> a 30% en 2010<sup>(4)</sup> y 32% en 2012<sup>(5)</sup>. En adolescentes de 12 a 17 años, la PE fue la primera causa de muerte materna en 2009 con 30%, siendo la segunda causa la hemorragia y el aborto, cada una con 20%<sup>(6)</sup>.

Todo esto nos hace pensar por qué sigue incrementándose la PE a pesar de los esfuerzos en mejorar ciertos factores de riesgo, detectarla temprano (aún no hay método seguro para preverla o detectarla a tiempo), en mejorar las condiciones de salud, de nutrición, de peso, entre otras, de la gestante; por qué su aparición es tan variable, desigual y no previsible; por qué las consecuencias sobre la madre y el feto y recién nacido varían en una misma población y hasta en el mismo núcleo familiar. Preguntas aún sin respuestas.

Es posible que un artículo original publicado en la revista *Obstetrics and Gynecology* del ACOG nos proporcione alguna nueva visión a tales interrogantes. En el volumen 123 de este mes de junio de 2014 se publica un artículo en el que se trata de identificar los genes candidatos y variantes genéticas de la preeclampsia, desde una aproximación bioinformática<sup>(7)</sup>. En el estudio, se procedió a reunir los genes referidos en los artículos en grupos, de acuerdo a su asociación con la PE o PE severa, la PE de inicio temprano o tardío, si las fuentes



tisulares eran de la madre o el feto, y si existían problemas concurrentes como la restricción del crecimiento fetal, hipertensión gestacional, síndrome HELLP. Entre los más de 22 millones de registros en PubMed, se halló 28 000 artículos relacionados a la PE; 2 300 de ellos tenían una asociación potencial de fenotipos con la PE; de ellos, se escogió 729 artículos que involucraban a 535 genes, porque se consideró que tenían asociación 'significativa' con la PE.

En general, se identificó 194 genes maternos específicos asociados con PE y 39 genes específicos asociados con PE severa, uno de los cuales se asoció también con eclampsia. Además, 94 genes maternos estaban compartidos tanto con la PE como con la PE severa, y 10 de estos genes compartidos también se asociaron con la eclampsia. Por otro lado, hubo 204 genes fetales específicos asociados con la PE, 25 asociados con la PE severa y 52 genes compartidos asociados con la PE y la PE severa; 6 de los genes compartidos también estaban asociados con la eclampsia. Es decir, se identificó 162 genes de origen solo materno, 130 genes de origen solo fetal y 144 genes de ambas fuentes.

Por otro lado, se halló un número de genes maternos y fetales compartidos asociados con RCIU, incluyendo FLT1, TNF, IL4, 6, 8, SERPINB2, VEGFA y PGF. Pero, también se encontró un número de genes específicos maternos (ej. CRH, LGALS13 y MTHFR) y fetales (ej. NOS2A, NOS3, PPARA, PPARG y HMOX2) asociados con RCIU. Además, hubo más genes maternos específicos que fetales identificados para hipertensión gestacional y HELLP. También se encontró grupos de genes asociados con la preeclampsia de inicio temprano y tardío.

En los genes maternos asociados con la preeclampsia severa, existió disregulación inmune, incluyendo alteraciones de la muerte celular, de efectores inmunes, de respuestas inflamatorias agudas. En la PE severa, los genes de fuentes fetales tuvieron mucho que ver con la función celular y las interacciones célula a célula; así ocurrió con los procesos de regulación del crecimiento celular, la transducción de señales, interacción célula a célula, morfogénesis y regulación del crecimiento. Estuvieron sobrerrepresentados el receptor transmembrana de la proteína serina y el proceso de señales transmembrana de treonina quinasa, así como el receptor de activina

2B, un factor de transcripción digital conocido como ZFYVE9, SMAD7, SMAD2, y el receptor de activina 1B. Estos resultados subrayan la importancia de la señalización celular desde el lado fetal en la patogénesis de la preeclampsia severa.

De esta manera, los autores concluyeron que los grupos de genes y los grupos ontológicos indican que la PE representa varios genotipos distintos, con diferentes contribuciones genéticas de la madre y el feto, muchas de ellas superpuestas, lo que segrega a la PE por fenotipo (preeclampsia o preeclampsia saevera), por origen (materno o fetal), condiciones concurrentes (como RCIU) y momento de inicio (temprano o tardío).

Los grupos ontológicos de fuentes fetales asociados con la preeclampsia severa incluyeron procesos como la regulación del crecimiento celular, transducción de señales, interacción célula a célula, morfogénesis y regulación del crecimiento. Mientras tanto, los procesos biológicos cubiertos por los grupos génicos ontológicos basados en genes maternos y asociados con enfermedad severa se refirieron a procesos relacionados a la función inmune o disregulación inmune, como muerte celular, efectores inmunes, respuestas inflamatorias agudas y regulación de la respuesta inmune.

Los autores dicen que todavía existen muchos retos para identificar variantes genéticas específicas asociadas a la PE. Además, señalan que es conocido que los genes populares y los conceptos populares son examinados con frecuencia por múltiples grupos de investigadores. Esto está ocurriendo en la actualidad, por ejemplo, con los genes VEGF y sFlt1. Y mas bien existen otros genes que aún no han sido evaluados y como tal no aparecen en el estudio publicado. Mencionan finalmente que el grupo de trabajo está desarrollando una base de datos relacional para preeclampsia que estará disponible al público, base similar a la que se ha desarrollado para el parto pretérmino<sup>(8)</sup>.

Podemos entender entonces la razón de la variedad de modos de presentación de la preeclampsia, en fenotipos, cronología, clínica, complicaciones y resultados maternos y perinatales. Y, si bien podemos estar optimistas en que se avanza en la aproximación genética de esta complicación del embarazo, por otro lado, el inmenso



número de genes involucrados y los posibles polimorfismos implicados nos avizoran que el diagnóstico y manejo de la preeclampsia puede ser mucho más complejo de lo pensado. Seguramente tendremos muchas opiniones sobre el artículo publicado, que inicia el estudio bioinformático de la genética en la preeclampsia y ofrece crear una base de datos que nos ayude en el estudio más organizado de la enfermedad. Por otro lado, la aparición pronta de métodos diagnósticos, de prevención y de tratamiento aún se ve distante.

Dr. José Pacheco  
Director, Revista Peruana de Ginecología y  
Obstetricia

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacheco J. Del Editor sobre las Guías de Hipertensión en el Embarazo del ACOG. *Rev peru ginecol obstet.* 2013;59(4):243-6.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. Practice Guideline. WQ 244. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources%20And%20Publications/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/Hypertension%20in%20Pregnancy.aspx> Obtenido el 27 de noviembre de 2013.
3. del Carpio L. Situación de la mortalidad materna. Disponible en: <http://bvs.per.paho.org/texcom/cd046032/LDelCarpio.pdf>. Obtenido el 20 de junio de 2014.
4. Aguilar J. Mortalidad materna y perinatal en el Perú 2011. Disponible en: <http://www.slideshare.net/cicatsalud/morbi-mortalidad-materno-perinatal-en-el-peru-cicatsalud>. Acceso: 20 de junio de 2014.
5. Gutiérrez M. Acceso a métodos anticonceptivos y el acceso universal a la salud. Disponible en: [http://www.forosalud.org.pe/vi\\_cns\\_miguel\\_gutierrez.pdf](http://www.forosalud.org.pe/vi_cns_miguel_gutierrez.pdf). Obtenido el 20 de junio de 2014.
6. Calle MC. Análisis de la situación de salud de los y las adolescentes en el Perú. Disponible en: <http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/ANALISIS%20de%20SITUACION%20Salud%20de%20los%20y%20las%20Adolescentes%20y%20la%20Respuesta%20del%20MINSAs.pdf>. Obtenido el 20 de junio de 2014.
7. Triche EW, Uzun A, DeWan AT, Kurihara I, Liu J, Occhiogrosso R, Shen B, Parker J, Padbury JF. Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1155-61.
8. Uzun A, Laliberte A, Parker J, Andrew C, Winterrowd E, Sharma S, et al. dbPTB: a database for preterm birth. *Database (Oxford)* 2012;2012:bar069.