

07 DE JULIO DE 2000

Una mutación puede causar una peligrosa hipertensión durante el embarazo

Una sola mutación en una proteína que regula el equilibrio salino del cuerpo puede producir una peligrosa hipertensión en mujeres embarazadas, dicen investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale.

El descubrimiento abre el camino hacia la comprensión del origen molecular de una forma de hipertensión que cada año amenaza a unos ocho millones de mujeres embarazadas y a sus niños.

En un artículo publicado en el número del 7 de julio de 2000 de la revista *Science*, el investigador del HHMI Richard Lifton y sus colegas en la Universidad de Yale y en la Facultad de Medicina Albert Einstein, informan que una mutación hace que el receptor de mineralocorticoides sea más sensible a la progesterona, una hormona que se produce en abundancia durante el embarazo.

Cuando el receptor de mineralocorticoides es activado por la aldosterona, su compañera normal de unión, activa a la maquinaria celular que hace que las células renales reabsorban más sal, aumentando en última instancia la presión arterial. El grupo de Lifton encontró que cuando las mujeres que tienen el receptor defectuoso experimentan el aumento de progesterona de cien veces, que ocurre durante el embarazo, la progesterona sobreestimula al receptor y causa retención de sal, aumento del volumen del plasma sanguíneo y elevación súbita de la presión arterial.

"La hipertensión inducida por el embarazo es un problema clínico importante, pero nadie ha tenido, realmente, una buena comprensión de las vías bioquímicas implicadas en cualquier forma del trastorno", dijo Lifton.

"Aunque nuestro estudio no prueba ciertamente la causa de todos los casos de tal hipertensión, hemos encontrado el primer mecanismo molecular por el cual las mujeres pueden desarrollar hipertensión severa durante el embarazo. Y ese mecanismo es un vínculo anormal entre dos vías fisiológicas normales".

A pesar de los hallazgos de su equipo, Lifton continúa siendo cauteloso sobre la recomendación de cualquier cambio inmediato en la forma en que se trata

la hipertensión en mujeres embarazadas.

"Durante el embarazo normal, el volumen del plasma aumenta substancialmente. Siempre ha inquietado la administración de medicamentos que disminuyen el volumen intravascular en mujeres embarazadas", dijo. "Este descubrimiento da lugar a la posibilidad de que en un grupo selecto de pacientes con hipertensión relacionada con el embarazo, se pueda considerar la realización de un ensayo clínico controlado, usando restricción de sal conjuntamente con medicamentos diuréticos". Lifton dijo que tales terapias se podrían probar primero en un ratón alterado genéticamente que tenga una mutación similar en el gen receptor de mineralocorticoides.

Irónicamente, la investigación que produjo una mayor comprensión de la hipertensión relacionada con el embarazo comenzó con un muchacho de 15 años. Al secuenciar ADN de pacientes con hipertensión de comienzo prematuro, David Geller, un becario de investigación en el laboratorio de Lifton, descubrió que el muchacho tenía una sola mutación en el gen del receptor de mineralocorticoides.

"En ese momento, no existía una evidencia convincente para sugerir que la mutación fuera realmente la causa de su hipertensión", dijo Lifton. De esta manera, los científicos emprendieron estudios clínicos de la familia del muchacho y estudios bioquímicos, con el fin de identificar los efectos de la mutación.

Al encontrar el patrón de herencia del gen mutado, los científicos encontraron que todos los miembros de la familia del muchacho que había heredado la mutación, tenían comienzo precoz de presión arterial alta. Y cuando los científicos utilizaron estudios de cultivo de células para comparar la actividad de los receptores normales y mutantes, encontraron al receptor mutante que se activaba, incluso en ausencia de una hormona activadora.

"Pero lo más sorprendente fue que cuando agregamos progesterona, un esteroide que normalmente se une al receptor de mineralocorticoides pero no lo activa, encontramos que la misma era un activador potente del receptor mutante", dijo Lifton. Este hallazgo sugirió que las mujeres embarazadas con el receptor mutante habrían tenido totalmente activados los receptores, así que Lifton y sus colegas después examinaron las historias clínicas de las mujeres de la familia, que había estado embarazadas.

"Cuando seguimos el curso clínico de las mujeres que tenían esta mutación, encontramos que habían desarrollado una hipertensión extremadamente severa en el embarazo", dijo Lifton. Los investigadores encontraron que en todos los casos la hipertensión era tan severa que requería de un parto prematuro.

La caracterización molecular del receptor defectuoso realizada por Lifton y sus colegas reveló un aspecto clave de la activación del receptor, que es compartida por muchos receptores relacionados, lo que insinúa un nuevo enfoque para el desarrollo de antagonistas de hormonas esteroideas.

Lifton también cree que más estudios pueden revelar otros defectos que permiten que las hormonas normales del embarazo activen a la maquinaria de reabsorción de sal y causen la hipertensión. "Este hallazgo ha entreabierto la puerta, dándonos un primer vistazo del mecanismo que subyace a la hipertensión del embarazo", dijo Lifton. "El saber que una forma de hipertensión relacionada con el embarazo puede ser causada por la acción anormal de una hormona normal, plantea la pregunta de que si otras formas de hipertensión actúan por un mecanismo similar. Todavía queda mucho por investigar antes de que una enfermedad tan compleja como la hipertensión, pueda ser entendida en detalle satisfactoriamente".