



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

Fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de preeclampsia-eclampsia

Trabajo de titulación para optar el título de Médico

Autor:

Deyvis Jhardel Masache Sánchez

Tutora:

Dra. Karina Inés Paredes Páliz

Riobamba, Ecuador, 2025

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, Deyvis Jhardel Masache Sanchez, con cédula de ciudadanía 1900782846, autor del trabajo de investigación titulado: "Fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de preeclampsia-eclampsia", certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva

responsabilidad. Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 27 de junio del 2025.



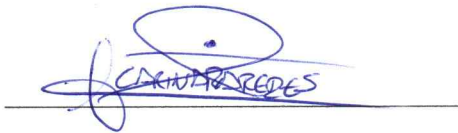
Deyvis Jhardel Masache Sanchez

C.I: 1900782846

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Karina Inez Paredes Paliz catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado “Fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de preeclampsia-eclampsia”, bajo la autoría de Deyvis Jhardel Masache Sanchez; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 3 días del mes de julio del 2025



Dra. Karina Inez Paredes Paliz

Tutora

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de preeclampsia-eclampsia**, presentado por **Deyvis Jhardel Masache Sanchez**, con cedula de identidad numero **1900782846**, bajo la tutoría de Dra. Karina Ines Paredes Paliz; certificamos y recomendamos la APROBACION de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no he tenido nada mas que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 23 de julio de 2025

Dr. Washington Patricio Vásconez Andrade
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Biviana del Carmen Luna Salinas
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Pablo Guillermo Alarcón Andrade
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **MASACHE SANCHEZ DEYVIS JHARDEL** con CC: **1900782846**, estudiante de la Carrera de **MEDICINA**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado " **Fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de preeclampsia-eclampsia**", cumple con el **6%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 14 de Julio de 2025

Dra. Karina Inés Paredes Páliz
TUTOR(A)

DEDICATORIA

Este proyecto de tesis lo dedico a las personas más importantes de mi vida, quiénes estuvieron apoyándome en cada etapa, alentándome a nunca rendirme y a luchar por conseguir un mejor futuro.

A mi madre, la mujer más fuerte y valiente que conozco, que con mucho amor supo encontrar las palabras adecuadas para poder reconfortarme, darle luz a mis días oscuros y amarme incondicionalmente.

A mi padre, quien me enseñó de estoicismo, fortaleza y perseverancia.

A mi hermano, quien cada día me anima sacándome una sonrisa y demostrándome que el tiempo puede llegar a cambiar nuestra percepción.

A mi hermana, quien siempre me acompañó día y noche y me enseñó que la vida está llena de matices que forjan la persona que estamos destinados a ser.

A mis abuelas Luz María y Luz Angelica, quienes alumbran mi existencia, que en cada oportunidad que podían sabían consolarme con un abrazo, una palabra y una comida.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, elevo mi más sincero agradecimiento a Dios, fuente de sabiduría y fortaleza, por haberme concedido la salud, la perseverancia y la claridad necesarias para culminar este proyecto. Su guía incondicional y presencia constante fueron mi sustento en los momentos de mayor desafío. A Él dedico cada esfuerzo y logro, consciente de que, sin Su gracia, nada habría sido posible.

A mis queridos padres, les expreso mi eterna gratitud por ser los pilares fundamentales de mi vida académica y personal. Gracias por su amor incondicional, por los sacrificios silenciosos que hicieron para brindarme las oportunidades que hoy cosecho, y por su apoyo inquebrantable en cada etapa de este proceso. Sus enseñanzas, valores y ejemplo de dedicación han sido la base sobre la cual he construido no solo este trabajo, sino mi formación integral. Este logro es, en gran medida, fruto de su esfuerzo y entrega.

A mis hermanos, les agradezco profundamente por su compañía, comprensión y ánimo constante durante este recorrido. Sus palabras de aliento en los momentos de presión, su capacidad para alegrarme los días difíciles y su apoyo incondicional fueron un invaluable respaldo. Cada uno de ustedes ha contribuido, a su manera, a que este logro sea posible, y por ello les estaré siempre agradecido.

INDICE

CAPITULO I	INTRODUCCIÓN.....	14
1.1.	Problema	14
1.2.	Antecedentes	15
1.3.	Justificación.....	16
1.4.	Objetivos	17
1.4.1.	Objetivo General	17
1.4.2.	Objetivos Específicos	17
CAPITULO II	MARCO TEÓRICO	18
2.1.	Definición de Preeclampsia	18
2.2.	Factores de riesgos	18
2.3.	Patogénesis.....	18
2.4.	Complicaciones	19
2.5.	Genética y biomarcadores	20
2.6.	Factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV)	20
2.7.	Interleucinas e inflamación.....	21
2.8.	Metilación del ADN	21
2.9.	Modificación de histonas.....	21
2.10.	Desarrollo placentario y Cáncer	22
2.11.	RNA y miRNA.....	22
2.12.	Desequilibrio autoinmune.....	22
CAPITULO III	METODOLOGIA.....	23
3.1	Tipo de Investigación	23
3.2	Diseño de Investigación	23
3.3	Estrategia de Búsqueda.....	23
3.4	Criterios de Inclusión	24
3.5	Criterios de Exclusión	24
3.7	Criterios de calidad.....	24
CAPITULO IV	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
4.1	Resultados	26
4.2	Discusión.....	39
CAPITULO V	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	42
5.1.	Conclusiones	42
5.2.	Recomendaciones.....	43
BIBLIOGRAFÍA		44
ANEXOS		48

Índice de ilustraciones

Tabla 1 Términos y operadores booleanos utilizados en la presente investigación.	25
---	----

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Flujograma prisma de artículos elegidos.....	25
Ilustración 2. Valores predictivos de marcadores bioquímicos para preeclampsia	41

Índice de anexos

Anexo 1. Matriz de articulos de revision bibliográfica	48
Anexo 2. Búsqueda en bases de datos: SCOPUS	48
Anexo 3. Búsqueda de artículos en base de datos: PubMed	48

RESUMEN

Título: Fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de preeclampsia-eclampsia: una revisión sistemática

Objetivo: Establecer el impacto de la identificación de las bases genéticas que modulan el riesgo de preeclampsia-eclampsia, con el fin de comprender su contribución en la predisposición, diagnóstico temprano y manejo clínico de esta complicación gestacional.

Metodología: Se llevó a cabo una investigación descriptiva con enfoque cualitativo mediante una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos médicas de alto impacto (PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, Scopus y Web of Science). Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar estudios relevantes publicados desde 2019, en idioma inglés en su mayoría, español, portugués, chino y ruso.

Resultados: La revisión evidenció que la preeclampsia-eclampsia tiene una base genética compleja, con implicación de genes como STOX1 (asociado a disfunción placentaria), FLT1 y ENG (reguladores angiogénicos), y mecanismos epigenéticos como la desregulación de miARNs (miR-320a, miR-23b-5p). Se identificaron modelos animales clave (BPH/5, sobreexpresión de STOX1) que replican características clínicas de la enfermedad, así como biomarcadores prometedores (sFlt-1/PlGF, ELABELA) y posibles intervenciones (vitamina B3/D). Sin embargo, persisten desafíos en la estandarización de perfiles genéticos y la aplicación clínica de estos hallazgos debido a la heterogeneidad de los estudios y la naturaleza multifactorial de la enfermedad.

Conclusiones: La preeclampsia presenta una base genética compleja vinculada a alteraciones en genes que regulan procesos placentarios (trofoblasto, angiogénesis e inflamación) y mecanismos epigenéticos (metilación de ADN, miARNs). Aunque se ha identificado patrones hereditarios en poblaciones europeas, su extrapolación a otras etnias requiere más estudio. Los miARNs y la relación sFlt-1/PlGF emergen como biomarcadores predictivos prometedores, aunque su estandarización diagnóstica sigue en desarrollo.

Palabras clave: Preeclampsia, Eclampsia, genética, Epigenética, biomarcadores.

ABSTRACT

Title: *Genetic Foundations That Modulate the Development of Preeclampsia–Eclampsia: A Systematic Review*

Objective: This study aims to assess the impact of identifying genetic factors that modulate the risk of preeclampsia–eclampsia, with the goal of understanding their contribution to predisposition, early diagnosis, and clinical management of this gestational complication.

Methodology: A qualitative, descriptive study was conducted through a systematic review of the literature. Relevant publications from 2019 onward were identified using major medical databases, including PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, Scopus, and Web of Science. Inclusion and exclusion criteria were applied to select studies published in English, Spanish, Portuguese, Chinese, and Russian.

Results: The review confirms that preeclampsia–eclampsia has a multifactorial and complex genetic foundation. Key genes implicated include *STOX1* (linked to placental dysfunction), *FLT1*, and *ENG* (angiogenic regulators), along with epigenetic mechanisms such as dysregulated microRNAs (e.g., miR-320a, miR-23b-5p). Animal models like BPH/5 and *STOX1* overexpression successfully replicate clinical features of the condition. Promising biomarkers—including the sFlt-1/PlGF ratio and ELABELA—along with potential interventions such as vitamin B3 and D supplementation, were also identified. Nonetheless, heterogeneity among studies and the disease's multifactorial nature pose significant challenges to clinical translation and standardization.

Conclusions: Preeclampsia is underpinned by genetic and epigenetic alterations affecting placental processes such as trophoblast function, angiogenesis, and inflammation. While certain heritable patterns have been established—particularly in European populations—further research is needed to validate these findings across diverse ethnic groups. Emerging biomarkers like miRNAs and the sFlt-1/PlGF ratio hold promise for early prediction and diagnosis, though clinical standardization remains an ongoing challenge.

Keywords: Preeclampsia, Eclampsia, Genetics, Epigenetics, Biomarkers.

Reviewed by:

MsC. Adriana Cundar Ruano, Ph.D.

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 1709268534

CAPITULO I INTRODUCCIÓN

1.1. Problema

En el mundo, cada 3 minutos muere una mujer a causa de la preeclampsia, aproximadamente 50,000 mujeres mueren anualmente. Afecta entre 3 y 10% de los embarazos, es la principal causa de muerte materna en el mundo. En México, la incidencia es de 47.3 por cada 1,000 nacimientos (Velumani et al., 2021). Esto da como resultado ser la primera causa de ingreso de mujeres embarazadas a las unidades de terapia intensiva. La preeclampsia y eclampsia representan la primera causa de morbilidad y mortalidad materno fetal a nivel mundial, y el 25% de los casos se dan en América Latina y el Caribe, esto según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Velumani et al., 2021).

En Ecuador, se considera la preeclampsia (PE) como un problema de salud significativo constituyéndose como la principal complicación que afecta a mujeres embarazadas, y del mismo modo, los trastornos hipertensivos representan la principal causa de muerte materna, afectando al 31,76% de la población ecuatoriana, siendo Guayas, Manabí, Pichincha, Chimborazo y Azuay las provincias con mayores casos de muertes (Moreira-Flores & Montes-Vélez, 2022).

La detección temprana de la preeclampsia, requiere un enfoque en zonas desprotegidas de acuerdo al historial gineco-obstétrico, clínica y sintomatología de las mujeres. Durante la primera consulta prenatal de una mujer embarazada se deben indagar y evaluar todos aquellos factores de riesgo de preeclampsia, dentro de los cuales debe estar la paridad, edad del primer embarazo, obesidad previa o durante la gestación, embarazo múltiple, Diabetes Mellitus y antecedente de algún trastorno hipertensivo. (Moreira-Flores & Montes-Vélez, 2022).

No hay alguna manera que permita anticipar la aparición de esta enfermedad, y no existe cura para dicha patología, a excepción del nacimiento del feto y alumbramiento de la placenta. En ocasiones se autolimita hasta finalizado el parto, sin embargo, los estudios epidemiológicos asocian a esta patología con alteraciones metabólicas, cerebrales y cardiovasculares que se manifestaran a lo largo del tiempo tanto en la madre como el niño, dicho de esa forma pueden tener un alto impacto en la discapacidad y el gasto en salud pública. Actuales estudios en genética y genómica han determinado una relación estrecha entre la preeclampsia y algunos genes, polimorfismos y otros marcadores moleculares e inflamatorios. Es por ello que, la identificación de estos biomarcadores en una fase prematura de la gestación nos permitirá predecir y tratar apropiadamente la PE (Pacheco-Romero et al., 2021).

1.2. Antecedentes

La PE se define como cifras de tensión arterial mantenida por encima de 140/90 mmHg en conjunto con valores de proteína en orina elevados en embarazadas con edad gestacional superior a las 20 semanas. A menudo se presenta como hipertensión de inicio reciente y proteinuria durante el tercer trimestre, la preeclampsia puede progresar rápidamente a complicaciones graves, incluida la muerte de la madre y el feto (Velumani et al., 2021).

La manera en que se manifiesta clínicamente la PE y su evolución pueden variar; por ejemplo, la hipertensión y la presencia de proteínas en la orina no siempre son evidentes. En casos donde no se observa la proteinuria, el diagnóstico de la PE se establece cuando hay hipertensión junto con un conteo bajo de plaquetas (menos de 100,000/mL), alteraciones en la función del hígado (reflejadas en niveles de transaminasas que son el doble de lo normal), problemas renales (indicado por unos niveles de creatinina en sangre que superan 1,1 mg/dL o por cifras de creatinina que son el doble de las que se consideran normales para la función renal), edema en los pulmones o la aparición reciente de problemas neurológicos o visuales (Pacheco-Romero et al., 2021).

La prevalencia de esta enfermedad es notablemente considerable, debido a que varios factores como la etnia, ubicación geográfica, aspectos nutricionales o del sistema inmunológico, las condiciones coexistentes, e incluso las condiciones climáticas se han asociado con un incremento en el número de mujeres afectadas. Se calcula que aproximadamente un 7% de los embarazos experimentarán preeclampsia, aunque este porcentaje podría ser mayor en contextos socioeconómicos bajos y en naciones con una alta frecuencia de enfermedades del corazón. Esta situación resalta la importancia de adoptar un enfoque integral para entender y tratar las complejidades de esta condición, que plantea un reto significativo para la salud de las madres y el bienestar perinatal. (Ruilova et al., 2019).

1.3. Justificación

La preeclampsia es una enfermedad asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad materno-fetal. Por lo general, ocurre en el 3-10% de las mujeres nulíparas y en el 18% de las mujeres previamente afectadas (Galaviz-Hernandez et al., 2019). Considerada como una de las principales razones de ingresos a unidad de cuidados intensivos (UCI), estancias hospitalarias prolongadas, politransfusión de hemoderivados, múltiples cirugías, prematuridad iatrogénica y mortalidad materna en los diversos países de Latinoamérica. La comprensión de la gran parte de los procesos genéticos involucrados nos permitirá optimizar su cuidado y a futuro implementar un tratamiento que detenga la secuencia fisiopatológica, lo que podría prevenir así el resultado iatrogénico del embarazo (Omar et al., 2019).

El tejido placentario es necesario para el desarrollo de la enfermedad, con la nula participación del feto, siendo resuelta con el nacimiento. Los mecanismos implicados en este proceso están descritos a través de dos procesos, los defectos en la remodelación de las arterias espirales y la invasión anómala del trofoblasto (Sánchez Calderón, 2019). Los trofoblastos extravellosos (TEV) proporcionan un vínculo entre la placenta y la decidua y, por lo tanto, representan uno de los principales “embajadores celulares fetales” en el compartimiento materno. La evaluación de la dinámica espaciotemporal de TEV deciduales utilizando tecnologías unicelulares ha sugerido que estas células fetales invaden principalmente la decidua migrando a la pared arterial espiral y reemplazando las células del músculo liso vascular (Levenson et al., 2025). Por este motivo, este sitio en particular se producen numerosos cambios a nivel genético y molecular que involucran el posterior desarrollo de esta patología.

A pesar de los avances logrados en el cribado y tratamiento de las mujeres con riesgo de parto prematuro y preeclampsia, una gran proporción de embarazos con riesgo de desarrollar alguno de los "grandes síndromes obstétricos" aún no son detectados por los métodos de cribado actuales. Es por ello que, la identificación temprana de las pacientes con riesgo de enfermedad obstétrica es necesaria para mejorar los resultados de salud y desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas (Tarca et al., 2021). Uno de los desafíos dentro de nuestro sistema de salud actual, radica en que las comunidades de bajos recursos son las que se ven afectadas de manera desproporcionada por la preeclampsia, la falta de instalaciones analíticas avanzadas y de personal técnico especializado presenta obstáculos sustanciales, así como también la falta de estudios enfocados a explicar o recopilar la información actual que se encuentra respecto a nuevas técnicas de detección y prevención temprana de la preeclampsia (Ng et al., 2024).

El desarrollo de herramientas médicas capaces de detectar y predecir precozmente la preeclampsia antes del tercer trimestre ofrece multitud de beneficios en la población ecuatoriana. Prepara el escenario para mejorar la detección, el seguimiento y el tratamiento, lo que permite la detección oportuna y la mitigación de posibles complicaciones tanto para las personas embarazadas como para sus recién nacidos, así como también el desarrollo de estrategias previas a la concepción y el manejo del embarazo dentro de las primeras semanas enfocados a factores de riesgos genéticos, dieta y estilo de vida (Ng et al., 2024).

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

- Establecer el impacto que constituye la identificación de las bases genéticas que modulan el riesgo de preeclampsia-eclampsia.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Explicar la patogénesis de la preeclampsia-eclampsia desde el punto de vista genético y sus mecanismos biológicos implicados.
- Mostrar los principales mecanismos epigenéticos que están relacionados con el desarrollo de preeclampsia-eclampsia
- Señalar las principales secuelas de los cambios y alteraciones genómicas durante el desarrollo de preeclampsia-eclampsia.
- Analizar el papel que desempeñan los miRNA a nivel placentario en el desarrollo de la preeclampsia-eclampsia.
- Sugerir las principales estrategias, alternativas o protocolos que puedan contribuir a la detección y tratamiento de alteraciones genéticas relacionadas con la preeclampsia-eclampsia.

CAPITULO II MARCO TEÓRICO

2.1.Definición de Preeclampsia

La preeclampsia es considerada por algunos autores como una enfermedad vascular propia de embarazo, la “enfermedad de las teorías” hasta inclusive como uno de los “más grandes síndromes obstétricos”, que puede afectar en gran medida a la evolución normal de un embarazo. Se conoce que durante la preeclampsia pueden existir múltiples procesos patológicos de los cuales inclusive pueden superponerse entre sí activando una vía en común que consiste en la activación de células endoteliales, inflamación intravascular y estrés en el sincitiotrofoblasto (Jung et al., 2022; Tyrmi et al., 2023).

Esta enfermedad hipertensiva se asocia a alteraciones vasculares y metabólicas, lo que influye en el riesgo cardiovascular a largo plazo. Independientemente de su relación con la preeclampsia, las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo las principales causas de mortalidad mundial (Lisowska et al., 2018).

Es un trastorno que solo se desarrolla con la presencia de uno de los órganos vitales en el mantenimiento del embarazo, la placenta, y su liberación representa su única cura en la actualidad (Lisowska et al., 2018). A menudo, se desarrolla sin ningún mal funcionamiento evidente de la placenta, y la predisposición a la preeclampsia probablemente se vea afectada por múltiples factores cardio metabólicos subyacentes que modifican la respuesta al estrés inducido por el embarazo (Tyrmi et al., 2023).

2.2.Factores de riesgos

Los factores comunes asociados al desarrollo de la preeclampsia en los países desarrollados son la obesidad, la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia, mientras que en los países en vías de desarrollo los factores asociados son la procedencia étnica, los malos hábitos nutricionales, las infecciones subclínicas y otras características socioeconómicas (Pacheco-Romero et al., 2021).

Las diferentes investigaciones coinciden que esta complicación que se presenta en el embarazo tiene una la probabilidad de desarrollarse en mujeres que tienen antecedentes cardiovasculares ya bien sea en ellas mismas o en la familia, aparte de la obesidad y factores como la edad de menos de 20 a mayores de 35 años (Ruilova et al., 2019).

No solo factores relacionados con la placenta están involucrados en el desarrollo de esta enfermedad si no también algunas condiciones maternas que pueden modular el riesgo de aparición de esta patología. De acuerdo a Lisowska et al. (2018) existen dos subtipos de preeclampsia, de los cuales el primer subtipo conoció como preeclampsia (PE) de inicio temprano que aparece antes de las 34 semanas de gestación, se manifiesta con bajo peso al nacer y restricción de crecimiento intrauterino, y se cree que es de origen placentario; Por el contrario, la PE de inicio tardío que se desarrolla mayor o igual a las 34 semanas de gestación, generalmente se relaciona con condiciones maternas como obesidad, diabetes o enfermedades renales crónicas. Los mismos factores clínicos juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

2.3.Patogénesis

Los factores más importantes observados en el desarrollo de la preeclampsia son la invasión inadecuada del trofoblasto y el desarrollo inadecuado de las arterias espirales. En consecuencia, no se forman vasos de baja resistencia, lo que provoca una disminución del flujo sanguíneo y un suministro insuficiente al feto. Eventualmente, estos eventos

desencadenan una restricción en la circulación uteroplacentaria y dan como resultado una placenta insuficientemente perfundida, isquémica e hipóxica (Yang et al., 2024). Como consecuencia, el estrés oxidativo local provoca inflamación sistémica y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Estos cambios provocan disfunción endotelial, que se manifiesta como un aumento de la permeabilidad vascular. El ensanchamiento de la unión permite que las células inmunitarias se infiltren en la pared vascular y exacerben la inflamación existente. También se observan disfunciones endoteliales en los riñones que propician una lesión glomerular específica se conoce como "endoteliosis glomerular" y se asocia a proteinuria existente (Lisowska et al., 2018).

Al principio de la gestación, se observa una señal placentaria reducida para la preeclampsia, independientemente del tipo de inicio o la gravedad de los síntomas. Al mismo tiempo, las plaquetas y las células endoteliales impulsan cambios en el cfRNA en las muestras de preeclampsia, independientemente de la gravedad de los síntomas, en comparación con las muestras normotensas y entre individuos con preeclampsia con y sin síntomas graves, especialmente antes de las 20 semanas de gestación. Los aumentos en el ARN libre de células circundantes, "cell-free" (cfARN) específico del tipo celular pueden ocurrir en parte a través de la señalización y la secreción por parte de las células, como lo subraya el análisis de enriquecimiento funcional. El sistema inmunitario innato y adaptativo también contribuye en gran medida a los cambios en el cfARN en la preeclampsia, con cambios marcados relacionados con la médula ósea, las células T, las células B, los granulocitos y los neutrófilos (Moufarrej et al., 2022).

El complejo proceso del desarrollo de la preeclampsia puede verse facilitado por una combinación de placentación anormal e isquemia, que da lugar a la liberación de proteínas proinflamatorias y antiangiogénicas en la circulación materna, lo que en última instancia da lugar a una disfunción endotelial que conduce al síndrome clínico que se observa en las pacientes con preeclampsia (Bisson et al., 2023; Rana et al., 2019).

2.4. Complicaciones

Las complicaciones pueden surgir en cualquier momento del embarazo, con frecuencia de forma subrepticia y grave. Antes del desarrollo clínico de la enfermedad, se produce vasoespasmo, se activa la cascada de coagulación y se reduce el volumen plasmático. Los efectos son más perjudiciales cuando la preeclampsia aparece de forma precoz provocando una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y que puede ocasionar prematuridad (Pacheco-Romero1 et al., 2021).

El 5% de las preeclampsias evolucionarán, finalmente, como una eclampsia, y hasta en un 19% pueden hacerlo como un síndrome HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets), lo que se asocia con más complicaciones y mayor mortalidad (Ruilova et al., 2019). Los resultados maternos adversos en la preeclampsia se deben, fundamentalmente, a una disfunción en el sistema nervioso central, hepático o renal (accidente cerebrovascular hemorrágico, ruptura hepática o fracaso renal agudo) y al sangrado asociado a trombocitopenia (Ruilova et al., 2019).

El riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca durante los primeros 5 años después del parto es elevado en pacientes con algún trastorno hipertensivo del embarazo (THE), especialmente aquellas con hipertensión crónica preexistente. Es importante destacar que, al controlar otros factores, las pacientes negras no hispanas tuvieron sistemáticamente tasas más altas de

insuficiencia cardíaca después de la THE en comparación con sus contrapartes blancas no hispanas. El desarrollo de estos trastornos también aumenta significativamente el riesgo de hipertensión sostenida en el período posparto, así como en el transcurso de la vida de una paciente, desarrollando la enfermedad más temprano en la vida que aquellas sin antecedentes de preeclampsia (Bisson et al., 2023).

2.5. Genética y biomarcadores

No existe método que pueda predecir la aparición de la preeclampsia, y no hay cura para esta afección, salvo el nacimiento del feto y la placenta. Sin embargo, los estudios de epidemiología genómica y genética han encontrado una asociación entre la preeclampsia y ciertos genes, polimorfismos y otros marcadores moleculares e inflamatorios. Por lo tanto, la detección de estos biomarcadores en una fase temprana de la gestación nos permitirá predecir y manejar adecuadamente la preeclampsia (Pacheco-Romero et al., 2021).

En la placenta se producen varias proteínas pro y antiangiogénicas desde el inicio del embarazo; estas sustancias desempeñan un papel en la disfunción endotelial y el riesgo de presentación de la preeclampsia. Los factores angiogénicos más importantes son el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) y el Placental Growth Factor (PlGF) o el factor de crecimiento placentario. Las sustancias antiangiogénicas se expresan abundantemente en la preeclampsia y causan disfunción y daño en las células endoteliales maternas lo que tiene consecuencias negativas para la madre y el feto. Los genes que codifican los factores antiangiogénicos importantes incluyen el gen del factor soluble similar a la tirosinasa (sFLT-1), el gen del VEGF tirosina quinasa soluble similar al Fms -1 (VEGFR-1) y los polimorfismos del gen de la endotelina-1 (Talpur et al., 2024).

Se especula que miR-320a podría modular la resistencia a la insulina a través de IGF-1R y, por lo tanto, participa en la aparición y desarrollo de preeclampsia de inicio temprano o precoz (PIP). Para ello se requieren futuras investigaciones que evalúen el valor diagnóstico de miR-320a en PIP y explorar el mecanismo regulador subyacente de miR-320a e IGF-1R en PIP (Liao et al., 2021).

2.6. Factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV)

Se han descrito polimorfismos genéticos específicos, incluyendo genes de factores angiogénicos y antiangiogénicos, en gestantes con preeclampsia. Un factor angiogénico es el FCEV, que desempeña un papel crucial en la vasculogénesis y la permeabilidad vascular. Suele expresarse en niveles óptimos tras una adecuada placentación del blastocisto. El FCEV está regulado genéticamente; algunas de sus variaciones alélicas están posiblemente asociadas a la preeclampsia y algunos de sus polimorfismos funcionan como factores inducidos por la hipoxia que desempeñan un papel en la preeclampsia (Pacheco-Romero et al., 2021).

Cuando la placentación es defectuosa, como en la preeclampsia y el RCIU, los niveles de FCEV son bajos. La disminución de los niveles de FCEV puede provocar estrés oxidativo en la placenta. Los estudios han intentado determinar la relación entre los polimorfismos del FCEV y la preeclampsia y algunos han asociado estos polimorfismos con disfunción endotelial, la gravedad de la preeclampsia y el síndrome HELLP. También se ha informado de la asociación de algunos polimorfismos del gen FCEV, como el +936C/T, con la preeclampsia (Talpur et al., 2024).

2.7. Interleucinas e inflamación

La interleucina – 6 (IL-6), es una citocina producida por muchas células inmunitarias innatas, neutrófilos y monocitos/macrófagos, y se expresa durante estados de estrés celular, como la inflamación, la infección, la herida y el cáncer. La IL-6 es un importante mediador de la respuesta inmunitaria en fase aguda y de la proliferación, invasión y diferenciación de los trofoblastos. Los estudios han sugerido que el polimorfismo del promotor de la IL-6 -174 es un importante regulador genético en la etiología de la preeclampsia de inicio temprano. Del mismo modo, La IL-1 es secretada por los macrófagos, las células endoteliales y algunas células epiteliales, y activa la inflamación de las células endoteliales y la coagulación. Los polimorfismos del gen de la IL-1 han sido asociados con la preeclampsia, el parto pretérmino y la pérdida recurrente del embarazo (Talpur et al., 2024).

Las arterias uterinas de humanos y animales de experimentación se vuelven refractarias a varios vasopresores, incluyendo angiotensina II, endotelina, neuropéptido Y, norepinefrina, epinefrina, fenilefrina y serotonina, durante el embarazo. En conjunto, estas alteraciones pueden contribuir a la reducción de la resistencia vascular uteroplacentaria en el embarazo. Aparentemente, los cambios inducidos por el embarazo en la vasoreactividad arterial uterina disminuyen en la preeclampsia. Se reduce la relajación dependiente del endotelio de las arterias miométricas de las mujeres preeclámpticas en respuesta a la acetilcolina y la bradicinina, así como a otros compuestos (Hu et al., 2021).

2.8. Metilación del ADN

La adición covalente de un grupo metilo a una citosina, generalmente en el contexto de los dinucleótidos de citosina-fosfo-guanina (CpG). Se han dedicado varias revisiones al papel de este mecanismo en el desarrollo de la placenta (Apicella et al., 2019). Los estudios han demostrado que la preeclampsia conduce a la metilación aberrante del ADN en los genes implicados en el desarrollo vascular, las respuestas inflamatorias y la función placentaria. Por ejemplo, aumento de la metilación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) el gen se ha relacionado con la regulación alterada de la presión arterial en la descendencia. De manera similar, la hipermetilación del receptor de angiotensina II tipo 1 (receptor AT1) en la placenta puede afectar el desarrollo del sistema cardiovascular fetal, lo que lleva a una mayor susceptibilidad a la hipertensión en la edad adulta (Talpur et al., 2024).

2.9. Modificación de histonas

Las proteínas de histona, alrededor de las cuales se envuelve el ADN, experimentan varias modificaciones postraduccionales, como la acetilación, la metilación y la fosforilación, que pueden influir en la expresión génica al alterar la estructura de la cromatina. Las modificaciones de histonas representan otro aspecto crucial de la regulación epigenética, que implica cambios postraduccionales a las proteínas de histonas que pueden influir en la expresión génica al alterar la estructura de la cromatina (Talpur et al., 2024).

Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación, entre otras. Las modificaciones de histonas juegan un papel crucial en la regulación de la expresión génica a través de cambios en la estructura de la cromatina. Estas modificaciones, incluyendo acetilación, metilación y fosforilación, pueden influir profundamente en el riesgo cardiovascular al alterar la actividad transcripcional de los genes involucrados en la función vascular y la inflamación (Talpur et al., 2024).

El papel de la modificación de las histonas en la placentación humana es escaso y se refiere principalmente a estudios en ratones. La metilación ocurre con frecuencia en las histonas H3 y H4 en residuos específicos de lisina (K) y arginina (A). La metilación de la lisina de histonas puede conducir a la activación o a la inhibición, dependiendo de la posición en la que se encuentre. Por ejemplo, H3K9, H3K27 y H4K20 se consideran importantes marcadores de "inactivación", es decir, marcas represivas, debido a la relación entre estas metilaciones y la formación de heterocromatina. Sin embargo, la metilación de H3K4 y H3K36 se consideran marcas de "activación" (Du et al., 2023).

2.10. Desarrollo placentario y Cáncer

Los primeros pasos de la placentación recuerdan las propiedades invasivas de los tumores malignos. Los estudios sobre la metilación del ADN en células cancerosas y células placentarias han puesto de manifiesto similitudes en sus epigenomas, en particular, una hipometilación generalizada en todo el genoma y una hipermetilación focal en las islas CpG (Apicella et al., 2019). La hipometilación dentro de la placenta no es uniforme, sino que ocurre en dominios grandes (>100 kb) llamados dominios parcialmente metilados (DPM), que son regiones de metilación reducida del ADN que cubren aproximadamente el 40% del genoma placentario. Las PMD son exclusivas de unos pocos tipos de tejidos diferentes, como la placenta, las células cultivadas y las células cancerosas. Los genes placentarios involucrados de los DPM tienden a ser específicos de tejido y muestran una mayor metilación del ADN promotor y una expresión reducida en comparación con los tejidos somáticos (Apicella et al., 2019; Du et al., 2023).

2.11. RNA y miRNA

Estas moléculas se pueden empaquetar dentro de vesículas o exosomas donde están protegidas de la degradación enzimática, por lo tanto, son muy estables, lo que las convierte en candidatas ideales para el descubrimiento de biomarcadores. Se entiende entonces que los miARN placentarios ejercen un papel en el crecimiento y función de la placenta; adicionalmente se considera factible su uso potencial como biomarcadores de diagnóstico debido a la capacidad de entrar en la circulación materna y la posibilidad que tienen de ser detectables en el plasma materno (Ying et al., 2008).

Durante la última década, el papel de los microARN (miARNs) en la regulación del desarrollo placentario y fetal se ha hecho evidente. La desregulación de los miARN en la placenta no solo afecta el desarrollo y la función placentaria, pero estos miARNs también se pueden exportar a compartimentos maternos y fetales y afectan la fisiología materna y el crecimiento y desarrollo fetal (Ali et al., 2021; Tarca et al., 2021).

2.12. Desequilibrio autoinmune

El desequilibrio en el entorno inmunológico durante el embarazo es la causa principal de un espectro de enfermedades obstétricas, siendo la preeclampsia una de las afecciones más graves (Huang et al., 2024). El modelo de "dos etapas" es actualmente ampliamente aceptado como la patogenia de la preeclampsia. La primera etapa, conocida como fase clínica antecedente, involucra varios factores que conducen a la isquemia placentaria, la hipoxia y la activación inducida por el estrés de los sincitiotrofoblastos. Durante esta etapa, el sitio primario de la desregulación inmunitaria ocurre en la interfaz materno-fetal. En la segunda etapa, una respuesta inflamatoria excesiva en la placenta exacerba la progresión de la enfermedad (Huang et al., 2024; MacDonald et al., 2022).

CAPITULO III METODOLOGIA

3.1 Tipo de Investigación

Se estableció llevar a cabo una investigación de tipo descriptiva con un enfoque cualitativo para abordar la hipotética relación entre las modificaciones genéticas que modulan la aparición de Preeclampsia y Eclampsia mediante una revisión sistemática de la literatura, la metodología propuesta comprenderá una exhaustiva búsqueda bibliográfica en bases de datos médicas de alto impacto como PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, Scopus y Web of Science. Se aplicarán criterios de inclusión y exclusión para seleccionar estudios más significativos que aborden los Fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de preeclampsia-eclampsia. Además, se llevará a cabo un análisis de carácter cualitativo de los datos recopilados utilizando metaanálisis cuando sea posible, para obtener los resultados de calidad que permitirán del adecuado desarrollo del proyecto. Se enfocará la atención a la heterogeneidad entre las investigaciones y estudios a más de realizar una evaluación de sesgo de publicación. Este enfoque metodológico riguroso garantizará una síntesis sistemática de la evidencia disponible garantizando sobre todo la calidad, proporcionando una visión integral y crítica sobre fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de preeclampsia-eclampsia.

3.2 Diseño de Investigación

De tipo No experimental de corte transversal porque no se manipularon las variables y el periodo de desarrollo de la investigación correspondió al periodo 2024-2S y 2025 1S. Con alcance descriptivo debido a que se buscó explicar y demostrar la importancia del establecimiento e identificación de las bases genéticas que modulan el riesgo de preeclampsia-eclampsia.

Estudio retrospectivo: Se usará toda la información destacada en relación con los fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de preeclampsia-eclampsia, en artículos publicados desde el año 2014.

3.3 Estrategia de Búsqueda

Se realizó una exhaustiva búsqueda en las 3 bases de datos, priorizando el cumplimiento estricto de los criterios de inclusión y exclusión establecidos con el objetivo de recopilar toda la información relevante y actual sobre el tema propuesto. En la búsqueda inicial se utilizaron palabras clave: Preeclampsia, Eclampsia, Genetic Predisposition, Biomarkers, Genetic, Epigenetic. Las palabras fueron combinadas con distintos operadores booleanos “AND”, “NOT”, “OR” en las múltiples bases científicas utilizando el motor de búsqueda avanzada.

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA
PubMed	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic
Web of Science	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic
ProQuest	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic
Scopus	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic
LILACS	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic

Establecimiento de criterios de selección para limitar la búsqueda:

La presente investigación fue realizada con información encontrada en artículos científicos, revisiones sistemáticas y meta análisis procedentes de bases de datos científicas como: PubMed, Scopus, ProQuest, Web of Science y Lilacs.

3.4 Criterios de Inclusión

CI1. Bibliografía relacionada con las bases genéticas que modulan el riesgo de aparición de preeclampsia- eclampsia

CI2. Bibliografía publicada a partir de 2019 hasta el presente año 2024.

CI3. Bibliografía publicada en bases de datos confiables en ciencias de la salud

3.5 Criterios de Exclusión

CE1. Bibliografía que no se encuentre relacionada con Las bases genéticas que modulan el riesgo de aparición de preeclampsia- eclampsia.

CE2. Bibliografía publicada fuera del rango de años establecido, 2019 -2024.

CE3. Bibliografía publicada en foros o páginas que carezcan de validez científica

3.7 Criterios de calidad

Se establecieron 10 preguntas de calidad enfocadas en abordar de una manera holística todos los aspectos relevantes de los fundamentos genéticos que modulan el desarrollo de la preeclampsia – eclampsia.

1. ¿Están los objetivos de la investigación relacionados con las bases genéticas que modulan el riesgo de aparición de preeclampsia- eclampsia?
2. ¿Se ha diseñado el estudio para alcanzar estos objetivos?
3. ¿Se describe claramente la metodología utilizada?
4. ¿Hay coherencia y sistematicidad en la argumentación del escrito?
5. ¿Las ideas planteadas pueden aportar información para tratar el tema que plantea la investigación?
6. ¿El documento ha sido publicado en el periodo de tiempo 2019-2024?
7. ¿El documento fue obtenido de bases de datos confiables en ciencias de la salud?
8. ¿Se recogen, clasifican y gestionan adecuadamente los datos obtenidos?
9. ¿Las conclusiones son precisas y se basan en los resultados?
10. ¿Se responde adecuadamente a las preguntas de la investigación?

Flujograma PRISMA

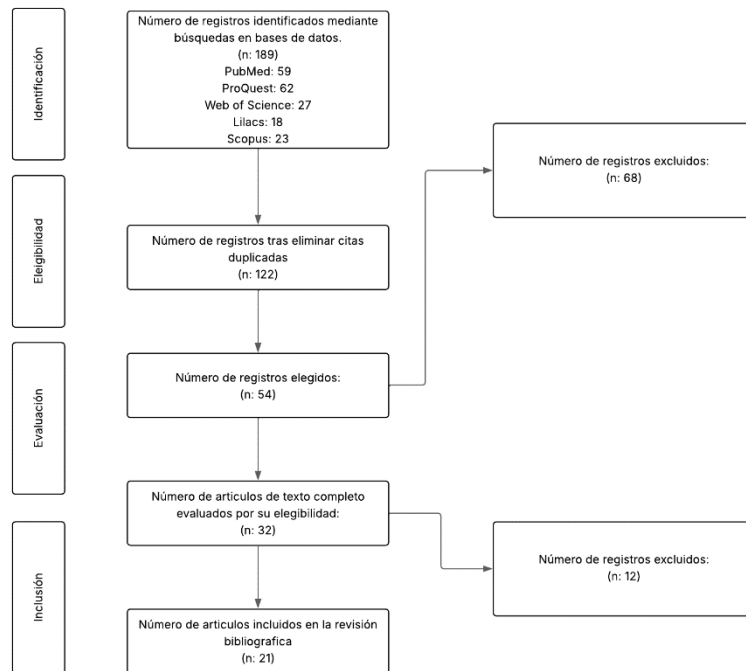


Ilustración 1. Flujograma prisma de artículos elegidos.

Autoría propia

Tabla 1.

Términos y operadores booleanos utilizados en la presente investigación.

BASE DE DATOS	COMBINACION DE PALABRAS	Total
PubMed	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic	59
Web of Science	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic	62
ProQuest	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic	27
Lilacs	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic	18
Scopus	Preeclampsia AND Eclampsia AND Genetic AND Biomarkers AND Epigenetic	23

Fuente: Autoría propia

CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados

Patogénesis

TITULO	AUTOR	AÑO	PAIS	TIPO DE ESTUDIO	INFORMACION ENCONTRADA
MicroARN-mARN Networks in Pregnancy Complications: A Comprehensive Downstream Analysis of Potential Biomarkers	Ali A, Hadlich F, Abbas MW, Iqbal MA, Tesfaye D, Bouma GJ, Winger QA, Ponsuksili S.	2021	Alemania,	Revisión bibliográfica, no experimental	La placenta humana expresa varios miARNs, y su expresión está regulada por diferentes factores que incluyen hipoxia, factores ambientales y modificaciones epigenéticas, además de desempeñar un papel fundamental en el desarrollo y la función de la placenta al regular la expresión de los genes implicados en la proliferación, diferenciación, invasión, migración, apoptosis y angiogénesis de las células trofoblásticas. La expresión aberrante de miRNA puede interferir con la función del trofoblasto y la angiogénesis, y dar lugar a complicaciones graves del embarazo
Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: From epidemiology to functional genomics.	Eliza C Miller, Ashley Wilczek, Natalie A Bello, Sarah Tom, Ronald Wapner, Yousin Suh	2022	New York, USA.	Revisión bibliográfica	La heredabilidad de la preeclampsia se estima en aproximadamente ~55%. Se cree que el efecto genético materno que se atribuye a la heredabilidad es aproximadamente ~35% y el fetal ~20%

Integrated microarray analysis of key genes and a RNA-miARN regulatory network of early-onset preeclampsia.	Zhang H, Xue L, Lv Y, Yu X, Zheng Y, Miao Z, et al.	2020	Nanjing, China	Meta-análisis de datos transcriptómicos	En el presente estudio, utilizando la base de datos STRING y Cytoscape, 10 genes (EGFR, COL1A1, SPP1, LEP, COL1A2, SERPINE1, etc, THY1, BMP4, VCAM1 y MMP1) se identificaron como genes hub que juegan roles importantes en la EOPE. Se ha informado que la señalización de EGFR es hiperactivo en PE y para promover la secreción de FMS soluble tirosina quinasa-1, que ha sido implicada en la patogénesis de PE.
Clinical significance of microRNA-320a and insulin-like growth factor-1 receptor in early-onset preeclampsia patients	Liao G. Cheng D. Li J. Hu S. See fewer	2021	Jiangsu, China	Estudio clínico observacional	Como se ha evidenciado, miR-320a regula la proliferación, invasión y apoptosis de las células trofoblásticas; Con frecuencia se ha informado que los cambios en el comportamiento de las células trofoblásticas están asociados con enfermedades del embarazo. De acuerdo con nuestros hallazgos, la expresión de miR-320a en suero de pacientes con preeclampsia de inicio temprano (EOPE) aumentó notablemente, y fue notablemente mayor en los pacientes

						con EOPE grave que en los pacientes con EOPE leve.
The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia	Verlohren Dröge L	S, 2022	Oxfordshire, Reino Unido	Revisión bibliográfica		Una variante alternativa de empalme soluble de 7 VEGF-R1 (sVEGFR-1 o sFlt-1) se une al VEGF circulante y al PlGF e inhibe la señalización en los receptores unidos a la membrana, ejerciendo así un efecto antiangiogénico. Cuando las concentraciones de sFlt-1 se elevan masivamente, se produce una disminución de la señalización angiogénica.
High-Dose Vitamin D Supplementation Significantly Affects the Placental Transcriptome	Vestergaard A, Andersen M, Larsen A	A, 2023	Dinamarca	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego (randomizado y controlado) con secuenciación del transcriptoma placentario mediante RNA-seq.		El aumento de la suplementación materna con vitamina D durante el segundo y tercer trimestre del embarazo conduce a alteraciones en la expresión génica y en las vías de señalización relacionadas con el sistema inmunológico, así como vías que conducen a enfermedades autoinmunes, trastornos del espectro autista y esquizofrenia. Estos hallazgos respaldan la premisa de que incluso los embarazos sanos y sin complicaciones

podrían beneficiarse de una mayor suplementación con vitamina D durante el embarazo

Papel de las interleucinas y biomarcadores

TITULO	AUTOR	AÑO	PAIS	TIPO DE ESTUDIO	INFORMACION ENCONTRADA
Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: From epidemiology to functional genomics.	Eliza C Miller, Ashley Wilczek, Natalie A Bello, Sarah Tom, Ronald Wapner, Yousin Suh	2022	Nueva York, USA	Revisión bibliográfica con enfoque epidemiológico y genómico.	Se han identificado niveles significativamente más altos de IL-2, γ TNF-OL e IFN- γ , y niveles más bajos de IL-4 e IL-10, en pacientes preeclámpticas. Por lo tanto, varios estudios de genes candidatos se centran en estas citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias. Varios estudios han informado asociaciones para polimorfismos dentro de la región promotora de TNF-FRI, un gen de citoquina proinflamatoria
Exploring the Molecular Aetiology of Preeclampsia by Massive Parallel Sequencing of DNA	Laissue P, Vaiman D	2020	Colombia y Francia	Revisión bibliográfica de estudios previos de secuenciación masiva.	Aunque se han descrito varios biomarcadores bioquímicos (por ejemplo, PP13, PAPP-A, sFlt-1, PlGF, PTX3, componente del complemento, HIF1A, VEGF y ADAM12), su uso en entornos clínicos sigue siendo limitado, lo que

						fomenta la investigación sobre el origen genético (y los marcadores) de la EP.
Determinación de potenciales biomarcadores de preeclampsia en etapas tempranas del embarazo mediante un análisis proteómico	Jacobo Baca G	2020	Nuevo León, México.	Tesis de Doctorado, usando un análisis cualitativo y cuantitativo mediante espectrometría de masas en tándem, enfocada en biomarcadores proteicos de tejido placentario.	La presencia de alteraciones en la interleucina 8 (IL-8), metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) y la quimiocina CXC son biomarcadores en estudio actual y aún no se ha demostrado su poder predictivo.	
Genetic markers of the risk of fetal growth retardation in pregnant women with preeclampsia	M.Yu. Abramova-, I.V. Ponomarenko, V.S. Orlova, I.V. Batlutskaya, O.A. Efremova, EN. Sorokina, M.I. Churnosov	2023	Massachusetts, USA.	Estudio de casos y controles	Sobreexpresión PLCE1 promueve un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias interleucina (IL) 6, factor de necrosis tumoral α e IL-1 α y una disminución en la concentración de IL-10, y también potencia la mejora de la respuesta inflamatoria mediante la activación de la vía de señalización del factor nuclear NF-kB. Estos mecanismos moleculares también pueden ser la base de la etiopatogenia de la PE y el RCIU.	
MicroRNA-mRNA Networks in Pregnancy Complications: A Comprehensive	Ali A, Hadlich F, Abbas MW, Iqbal MA, Tesfaye D, Bouma GJ,	2021	Alemania,	Revisión bibliográfica, no experimental	Debido a su expresión diferencial en la placenta y la circulación materna durante las	

Downstream Analysis Potential Biomarkers	Winger QA, Ponsuksili S.					complicaciones del embarazo, los miARNs se pueden utilizar como biomarcadores de diagnóstico. Sin embargo, la expresión diferencial de un miARN en la placenta no siempre se refleja en la circulación materna, lo que dificulta encontrar un biomarcador confiable para la disfunción placentaria.
Determinación de potenciales biomarcadores de preeclampsia en etapas tempranas del embarazo mediante un análisis proteómico	Jacobo Baca G	2020	Nuevo León, México	Tesis de Doctorado, usando un análisis cualitativo y cuantitativo mediante espectrometría de masas en tándem, enfocada en biomarcadores proteicos de tejido placentario.	de	Se ha propuesto a la dimetilarginina asimétrica (ADMA) como un factor de riesgo para enfermedad vascular y disfunción endotelial. Diferentes estudios han demostrado que la ADMA está elevada en la preeclampsia y podría no solo ser un marcador de riesgo sino una causa de la misma patología. Se ha encontrado que los valores de ADMA durante el tercer trimestre son más altas en mujeres con PE, y se ha demostrado el incremento de las concentraciones aún ante el desarrollo de PE y de RCI.
Determinación de potenciales biomarcadores de	Jacobo Baca G	2020	Nuevo León, México	Tesis de Doctorado, usando un análisis	de	El PCR juega un papel importante como marcador de la

preeclampsia en etapas tempranas del embarazo mediante un análisis proteómico	cualitativo y cuantitativo mediante espectrometría de masas en tándem, enfocada en biomarcadores proteicos de tejido placentario.	y preeclampsia. Sin embargo, actualmente, no hay datos suficientes para utilizarla como marcador precoz de PE en el primer trimestre de gestación de manera aislada
---	---	---

Genes involucrados en la inflamación

TITULO	AUTOR	AÑO	PAIS	TIPO DE ESTUDIO	INFORMACION ENCONTRADA
Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: From epidemiology to functional genomics.	Eliza C Miller, Ashley Wilczek, Natalie A Bello, Sarah Tom, Ronald Wapner, Yousin Suh	2022	Nueva York, USA	Revisión bibliográfica con enfoque epidemiológico y genómico.	STOX1 se identificó como un gen de susceptibilidad a la preeclampsia mediante análisis de enlace de todo el genoma seguido de secuenciación de la región confirmada en una cohorte familiar holandesa, además también se encontró que el mismo polimorfismo identificado en este gen, rs1341667 (Tyr153His), estaba asociado con preeclampsia de inicio temprano en una población turca.

Assessment of insertion/deletion polymorphism of ACE gene as a genetic risk marker for preeclampsia in pregnant women	Gull M, 2020 Muharram EI, Shaik NA, Al Mahdi HB, Bondagji NS, Al Doghaither HA.	Jeddah, Saudi Arabia	Estudio de casos y controles	Los polimorfismos de la ECA y del receptor de angiotensina II tipo I (ATIR) en pacientes egipcias con EP. El estudio se realizó en 65 mujeres con EP grave y 25 embarazadas sanas que coincidían con el grupo de estudio en edad y paridad. Encontraron que los genotipos DD e ID del gen de la ECA mostraron una relación significativa con la aparición de EP en mujeres egipcias embarazadas con preeclampsia.
Exploring the Molecular Aetiology of Preeclampsia by Massive Parallel Sequencing of DNA	Laissue P, 2020 Vaiman D	Francia	Estudio experimental molecular	Se han propuesto varias regiones y variantes cromosómicas potencialmente asociadas con la EP (por ejemplo, EPAS, MMP12, NOS3, STOX1, 1q22, 2q14, 4q32 y 10q22) utilizando enfoques convencionales, como el análisis de ligamiento genético, la secuenciación de genes candidatos y los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS); además, las variantes en cinco genes (STOX1, PDGFD, IGF2, MMP1 y DNAH11) fueron de particular interés, ya que se predijo que

generaban proteínas truncadas.

MicroRNA-mRNA Networks in Pregnancy Complications: A Comprehensive Downstream Analysis of Potential Biomarkers	Ali A, Hadlich F, Abbas MW, Iqbal MA, Tesfaye D, Bouma GJ, Winger QA, Ponsuksili S.	2021	Alemania,	Revisión bibliográfica, no experimental	El miR-210 puede regular vías importantes y procesos biológicos relacionados con el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo normal de la placenta al dirigirse a diferentes genes estaría relacionado directamente a cambios potenciales descritas en este estudio. Es por eso y su conexión frecuente con patologías placentarias hacen de miR-210 un biomarcador muy prometedor para el diagnóstico de trastornos reproductivos
--	---	------	-----------	---	---

Clinical significance of microRNA-320a and insulin-like growth factor-1 receptor in early-onset preeclampsia patients	Liao G. Cheng 2021 D. Li J. Hu S. See fewer	Jiangsu, China	Estudio clínico observacional	El presente estudio reveló que miR-320a estaba aberrantemente elevado en la preeclampsia de inicio temprano (EOPE) y mostró una poderosa eficacia diagnóstica clínica, que puede lograrse dirigiéndose directamente a IGF-1R.
Deep Sequencing Identified Dysregulated Circulating MicroRNAs in Late Onset Preeclampsia	Mavreli D, 2020 Lykoudi A, Kolialexi A, et al.	Ática, Grecia	Estudios de casos y controles, transversal y molecular observacional.	Existen pruebas sólidas que indican que miR-23b-5p y miR-99b-5p podrían ser biomarcadores pronósticos putativos para el cribado prenatal y también podrían guiar el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas

Maternal whole blood mRNA signatures identify women at risk of early preeclampsia: a longitudinal study	Tarca, A. L., Romero, R., Erez, O., Gudicha, D. W., Than, N. G., Benshalom-Tirosh, N., ... Gomez-Lopez, N.	2020	USA	Estudio longitudinal observacional, con cohorte prospectiva.	El aumento en la expresión de ARNm específico del trofoblasto extravelloso con preeclampsia en el plasma materno sugiere que nuestra cuantificación de la expresión génica de sangre total incluye fracciones de ARNm celulares y libres de células, las micropartículas derivadas de la placenta están contenidas por los glóbulos blancos maternos y, por lo tanto, podemos detectar su expresión en la circulación, o las células derivadas de la placenta o las micropartículas liberan ARN libre de células en la circulación, que se conjuga con los glóbulos blancos maternos.
---	--	------	-----	--	---

Predicción del desarrollo

TITULO	AUTOR	AÑO	PAIS	TIPO ESTUDIO	DE INFORMACION ENCONTRADA
Inflammation in Preeclampsia: Genetic Biomarkers, Mechanisms, and Therapeutic Strategies.	Wang Y, Li B, Zhao Y.	2022	China	Revisión sistemática de la literatura,	El ARN placentario podría liberarse en el sistema circulatorio materno durante la gestación temprana y que los perfiles de ARNm del plasma materno se

						correlacionan con los perfiles de expresión génica placentaria; Se ha identificado un gran número de genes específicos de la placenta de expresión inflamatoria en el plasma materno en la preeclampsia, y la medición del ARN placentario circulante (cpARN) puede proporcionar una oportunidad para predecir las complicaciones maternas y fetales debido a la disfunción placentaria al final del embarazo.
Factores angiogénicos y anti-angiogénicos aplicados para la predicción de preeclampsia en adolescentes	Molina Cordero M	2022	Cuenca, Ecuador	Revisión bibliográfica con análisis descriptivo	Las bajas concentraciones maternas de PlGF han demostrado una sensibilidad alta del 96% y un valor predictivo negativo del 98% para predecir el desarrollo de preeclampsia; Como uno de los biomarcadores más utilizados está la relación entre sFlt-1 y PlGF con una sensibilidad del 66,2% y especificidad del 83,1%.	
Determinación de potenciales biomarcadores de preeclampsia en etapas tempranas del embarazo mediante un análisis proteómico	Jacobo Baca G	2020	Nuevo León, México	Tesis de Doctorado, usando un análisis cualitativo y cuantitativo mediante espectrometría de masas en tándem, enfocada en	A pesar de años de investigación y numerosos estudios clínicos realizados, el uso de las pruebas de detección con alta precisión predictiva en pacientes con riesgo de PE no es totalmente una	

				biomarcadores proteicos de tejido placentario.	realidad y debe continuar investigándose
The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia	Verlohren S, Dröge L	2022	Berlín, Alemania	Estudio diagnóstico de cohorte prospectiva o casos y controles, enfocado a validación de biomarcadores.	La relación sFlt-1/PlGF es una herramienta clínicamente valiosa para predecir y diagnosticar la preeclampsia, así como los resultados adversos asociados a la preeclampsia. La medición combinada de la relación entre sFlt-1 y PlGF proporciona una precisión diagnóstica mayor que la determinación de la concentración sérica de PlGF sola,
Increased Risk of Preeclampsia in Women With a Genetic Predisposition to Elevated Blood Pressure	Kivioja A, Toivonen E, Laivuori H et al.	2022	Helsinki, Finlandia	Estudio genético-epidemiológico, con cohorte poblacional.	La puntuación de riesgo poligénico (PRS) para la hipertensión está asociado con la preeclampsia. Esto sugiere que las mujeres genéticamente susceptibles a la hipertensión podrían tener un mayor riesgo de preeclampsia

4.2 Discusión

La preeclampsia es una enfermedad compleja y multiorgánica durante el embarazo. El descubrimiento de los procesos fisiopatológicos implicados en la preeclampsia ha sido el resultado de la interacción entre la investigación básica con modelos animales y la investigación clínica en humanos, por lo que, en su estudio, Bakrania et al. (2021) explica los principales mecanismos que están involucrados en esta patología como son: el modelo fenotipo BPH/5, el cual Johnston et al. (2021) menciona que en ratones hembra modula cambios placentarios a partir de una desregulación angiogénica que precede la activación del complemento, quienes están involucrados en la patogénesis de esta enfermedad. Otro nuevo modelo potencial que se ha descrito es la sobreexpresión transgénica del factor de transcripción storkhead box 1 (STOX1) en un modelo murino, el cual se ha demostrado que produce aumentos en la presión arterial sistólica desde muy fases tempranas de la gestación, proteinuria, hinchazón capilar renal, depósito de fibrina y niveles elevados de sFlt-1 y sEng (Bakrania et al., 2021).

Miller et al. (2021) asegura que, STOX1 juega un papel fundamental como gen susceptible para el desarrollo de preeclampsia (PE) en un estudio adecuado del genoma, además de resaltar el papel del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) identificado en este gen, el rs1341667 (Tyr153His), el cual se encuentra en el dominio de unión al ADN del factor de transcripción STOX1A (la isoforma más larga de STOX1) y se muestra que regula negativamente la invasión de trofoblastos mediante la regulación positiva de la proteína de adhesión de células-células (CTNNA3), modulando de esa forma el desarrollo placentario adecuado. Por otra parte ZHANG et al. (2020) menciona que la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) el cual es hiperfuncionante en la preeclampsia promueve la secreción inadecuada de FMS soluble tirosina quinasa-1 (sFlt-1) la cual ha sido implicada en la patogénesis de preeclampsia (PE). La expresión de COL1A1 se encontró que estaba estrechamente asociado con la PE. Sin embargo, ZHANG et al. (2020) destaca la importancia del SPP1, cuyo gen se encontró que desempeña un papel en la invasión del citotrofoblasto de la vasculatura materna/matriz extracelular durante la placentación no preecláptica y se reguló a la baja en placenta de pacientes con preeclampsia.

Otro modelo genético implicado en la preeclampsia es la repetición de anquirina de la ubiquitina ligasa, que contiene la caja SOCS 4 (ASB4), que induce la diferenciación de líneas vasculares en trofoblastos, Milano-Foster & Schulz (2023), señala que produce disminución de células endoteliales trofoblásticas maduras y una reducida vascularización placentaria.

Del mismo modo, ELABELA, que se considera como un ligando endógeno del receptor de apelina, es un biomarcador fundamental en esta patología, según Georgiadou et al. (2019), juega un papel fundamental en la migración del trofoblasto extravascular y que sus concentraciones placentarias suelen ser bajas en mujeres preecláptica, lo que sugiere que su déficit influye en el desarrollo de la PE, para lo cual, Zhou et al. (2019) complementa, afirmando que en modelos animales la administración exógena de ELABELA disminuye síntomas similares a la PE, hipertensión, proteinuria, etc; Zhang et al. (2022) explica que lo hace por medio del rescate de la ferroptosis, disminución del estrés oxidativo y promover la proliferación/migración de células endoteliales vasculares cardíacas. Yang et al. (2023), especula que, debido a que el sincitiotrofoblasto es el principal productor de hormonas,

ELABELA es secretado y sintetizado por el trofoblasto sincitial actuando de forma paracrina sobre el trofoblasto vellosos.

El papel de los miARN resulta fundamental debido a que Ali et al. (2021) y los describe como una clase de pequeños ARN no codificantes con una longitud de 21 a 25 nucleótidos que controlan a nivel epigenético la expresión de genes diana, principalmente en el nivel postranscripcional desestabilizando los ARNm e inhibiendo la traducción de proteínas que juegan un papel fundamental en el desarrollo placentario. Si bien es cierto que se han identificado una gran variedad de grupos y niveles de miARNs de los cuales algunos coinciden y se superponen de forma mínima debido a diferentes sistemas de prueba para el análisis de conjuntos específicos de miARNs o a las diferencias en la topología del fragmento de placenta estudiado tejido. Sin embargo, algunos estudios concuerdan en grupos como el miR-542, miR-423, and let-7c los cuales se informó que se regulaba a la baja en la placenta, pero al alza en la circulación materna. Las inconsistencias de esta desregulación son difíciles de explicar pero que podría estar relacionado con las características individuales de cada paciente, diferentes factores predisponentes y diferentes tipos o gravedad de patología placentaria, que podrían desencadenar la regulación inconsistente de ciertos miARNs durante la patogénesis de la preeclampsia (Ali et al., 2021).

Uno de los limitantes para el uso de los resultados de pruebas y mediciones de miARN en el suero o plasma, radica en que la mayoría de los estudios anteriores han medido los miARN en las muestras de sangre materna del tercer trimestre o al final del embarazo o en la placenta después del parto lo cual de acuerdo a Subramanian et al. (2023) refleja la respuesta a la enfermedad en lugar de identificar los miARN que pueden predecir el desarrollo de la enfermedad.

Liao et al. (2021) asegura que las expresiones aberrantes de miR-320a regulado al alza y receptor de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R) regulado a la baja en suero de pacientes con preeclampsia de inicio temprano podrían ser de gran relevancia clínica debido a su valor predictivo en el desarrollo de preeclampsia, del mismo modo Jacobo Baca (2020) afirma que una reducción 3 veces el valor de la IGF-1R en las primeras semanas podría ser utilizado como predictor de preeclampsia en etapas tempranas.

Inclusive Molina Cordero (2022) menciona a los genes has-miR-937, has-miR-1486, has-miR-3907, has-miR-367 y hub, los cuales podrían ser utilizados como biomarcadores para el diagnóstico y como objetivos potenciales para el tratamiento de esta patología. Por su parte, Mavreli et al. (2020), destaca que miR-23b-5p and miR-99b-cuentan con alto valor predictivo y pruebas sólidas para ser tomados en cuenta en el cribado prenatal de la preeclampsia y orientar al desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas. Finalmente, Subramanian et al. (2023), en su estudio señala a 7 posibles miARNs implicados en el desarrollo de esta patología: miR-125b, miR-518b, miR-628-3p, miR-365a-3p, miR-520h, miR-374a-5p, miR-191-5p, pero enfatiza en la necesidad de futuras investigaciones con muestras amplias y población diversa para establecer en definitiva su valor predictivo.

En la actualidad el uso de combinaciones de marcadores para la predicción de la PE ha causado un gran interés por clínicos e investigadores, debido a la ya aceptada multifactorial etiología de la PE resulta beneficioso la aplicación de estas combinaciones. La principal ventaja de la utilización de varios marcadores es el incremento en la sensibilidad y

especificidad de la predicción, así como la identificación de diferentes factores etiológicos, tal y como lo detalla Jacobo Baca (2020) en su investigación.

Marcador	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VP (%)	FP (%)	Estado
sFit-1	26 - 73	88.5 - 100	52	5	Elevado
PIGF	32 – 92.3	51 - 91	65	5	Disminuido
PIGF:sFit-1	62 – 88.5	51 – 88.5	82 – 88.5	5	Elevado
sEng	18 - 85	69 – 84.6	30	5	Elevado
PP13	79 - 100	80 - 90	37.5 - 80	5	Disminuido
Metabolitos	76.6	95 - 100	77	10	Elevado
GynFn	97	93	41-50	5	Elevado
VP: Valor Predictivo FP: Falsos Positivos PE: Preeclampsia sFit-1: Kinasa de Tirosina simil FMS PIGF: Factor de Crecimiento Placentario sEng: Endoglobina soluble PP13: Proteína Placentaria 13 GlyFn: Fibronectina materna sérica glicosilada.					

Ilustración 2. Valores predictivos de marcadores bioquímicos para preeclampsia

Autoría: Jacobo Baca (2020)

Pero al igual que Bakrania et al. (2021) en su estudio, afirma que el desequilibrio angiogénico es un predictor temprano y un actor central en el desarrollo de la preeclampsia, por lo tanto, se considera que sFlt-1, PlGF y FCEV siguen siendo dianas terapéuticas clave que necesitan un enfoque completo orientado a nuestra población. Por otro lado, la puntuación de riesgo poligénico (PRS) demuestra un riesgo genético individual de una enfermedad afectada por múltiples variantes genéticas. Un PRS se forma como una suma ponderada de los alelos de riesgo que se encuentran en los estudios de asociación de todo el genoma que se asocian con la enfermedad, Kivioja et al. (2022) en su estudio demostró que la PRS de la hipertensión primaria está directamente relacionada con mayores probabilidades de desarrollo de preeclampsia y que a su vez de mostrar valores elevados de presión arterial durante la misma. De forma aislada, en su estudio Paredes Cochachin (2020), afirma que la hipertensión arterial crónica no constituye dentro de su población un marcador clínico significativo. Takahashi et al. (2018) demostró que al utilizar un fármaco a base de vitamina B3 hidrosoluble mejora y previene la hipertensión, la proteinuria, la endoteliosis, el aborto espontáneo/parto prematuro y la FGR, inclusive que su eficacia y seguridad ha sido probada exitosamente con efectos beneficiosos tanto para la madre como para el feto. Como alternativa terapéutica, Vestergaard et al. (2023), demostró algo que antes no había sido estudiado a profundidad la cual es la suplementación de vitamina D a 90 µg, en la semana 11- 16 de gestación, evidenciado que cumple un papel fundamental en el crecimiento y función placentaria, así como en cambios genéticos en el transcriptoma de la misma observado la relación de la vitamina D con el gen XIST que regula la inactivación del cromosoma X, así como con la función inmunitaria específica regulada por los genes C2, SKIC2 y SQSTM1. Sin embargo, Paredes Cochachin (2020) recalcan la necesidad de más investigaciones para determinar los niveles óptimos de suplementación y los efectos en la madre, feto y la placenta.

CAPITULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

La patogénesis de la preeclampsia desde el punto de vista genético está íntimamente relacionada con el grado de alteración que sufran algunos grupos de genes o biomarcadores propios de la preeclampsia que regulan procesos como proliferación, invasión y apoptosis de las células trofoblásticas a nivel placentario, inducen estados inflamatorios o modulan la angiogénesis, la suma de estos mecanismos inducen el desarrollo de la preeclampsia. Se ha demostrado que existe un patrón de heredabilidad en familias con antecedentes de preeclampsia, debido a que se ha evidenciado la presencia de mutaciones de genes específicos en familias europeas, sin embargo, debido al tipo de población utilizada en esos estudios no se puede extrapolar dichos resultados a nuestra población, pero puede brindarnos una idea bastante clara del enfoque que deben tener investigaciones futuras en mujeres embarazadas ecuatorianas.

Los principales mecanismos por los cuales se producen las alteraciones genéticas que condiciona el desarrollo de la preeclampsia se deben a cambios estructurales dentro de las cadenas de ADN y ARN que modifican la expresión de ciertos genes involucrados en la regulación de procesos fisiológicos normales, como la metilación de ADN, Modificación de histonas y desregulación de miARN.

Los microARN (miARN) debido a su participación activa dentro de los cambios que intervienen en el la placenta, apuntan a ser uno de los más prometedores métodos predictivos para la identificación de polimorfismos que podrían estar relacionados con el desarrollo de la preeclampsia. Sin embargo, existen aún una brecha bastante importante respecto a los métodos para la detección de los cambios epigenéticos de los miARN que suceden a nivel placentario, pero bastante probable que con investigaciones futuras se pueda encontrar un único método que se posicione como Gold standard para predecir la preeclampsia en mujeres con factores de riesgo.

En cuanto a técnicas de detección temprana se demostró el alto valor predictivo que posee la medición de la relación sFlt-1/PlGF sérica para predecir y diagnosticar la preeclampsia, así como también los efectos adversos asociados a la preeclampsia. Así como también el estudio de los miARN que constituye uno de los más prometedores biomarcadores predictivos que puede brindarnos desde etapas tempranas del embarazo información certera del riesgo a desarrollar esta patología

Los cambios a nivel genético que condicionan al desarrollo de la preeclampsia son considerados como factores de riesgo no modificables pero que su aparición se puede predecir en diferentes etapas del embarazo, sin embargo está demostrado también que la dieta y la suplementación de ciertas vitaminas logran reducir e inclusive prevenir la progresión y desarrollo de esta patología lo cual podría estar encaminado a estrategias que busquen la alimentación adecuada a los requerimientos individuales de cada paciente con el fin de evitar esta terrible enfermedad.

5.2. Recomendaciones

En estudios genéticos enfocados a demostrar genes dominantes relacionado en el grado de heredabilidad se debería realizar en nuestro medio, con población ecuatoriana que arroje resultados aplicables al contexto actual de nuestro país.

En cuanto a los métodos de estudios genéticos que se utilizaron en varios estudios se debería determinar uno que pueda unificar los métodos existentes con la finalidad de evitar discrepancias y especificar el grado alteraciones a nivel genómico que propician el desarrollo de preeclampsia.

Uno de los métodos que se mencionó que posee un alto valor predictivos, es la medición de la relación sFlt-1/PlGF, sin embargo, su precio no es muy asequible para gran parte de la población ecuatoriana lo que se considera como una limitante para su utilización, por lo que se recomienda su realización en pacientes con factores de riesgo y características particulares que pondrían el riesgo la vida materna y fetal.

Educar y fomentar a la población ecuatoriana sobre aspectos genéticos que pueden estar involucrados en el desarrollo de esta patología como una herramienta eficaz y segura, logrando desestimar estereotipos relacionados a la genética como una rama de la medicina costosa y de difícil acceso.

BIBLIOGRAFÍA

- Ali, A., Hadlich, F., Abbas, M. W., Iqbal, M. A., Tesfaye, D., Bouma, G. J., Winger, Q. A., & Ponsuksili, S. (2021). MicroRNA-mrna networks in pregnancy complications: A comprehensive downstream analysis of potential biomarkers. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 5). <https://doi.org/10.3390/ijms22052313>
- Apicella, C., Ruano, C. S. M., Méhats, C., Miralles, F., & Vaiman, D. (2019). The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 2837, 20(11), 2837. <https://doi.org/10.3390/IJMS20112837>
- Bakrania, B. A., George, E. M., & Granger, J. P. (2021). Animal Models of Preeclampsia: Investigating Pathophysiology and Therapeutic Targets. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2 Suppl), S973. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2020.10.025>
- Bisson, C., Dautel, S., Patel, E., Suresh, S., Dauer, P., & Rana, S. (2023). Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum. *Frontiers in Medicine*, 10, 1144170. <https://doi.org/10.3389/FMED.2023.1144170/BIBTEX>
- Du, C., Jiang, J., Li, Y., Yu, M., Jin, J., Chen, S., Fan, H., Macfarlan, T. S., Cao, B., & Sun, M. A. (2023). Regulation of endogenous retrovirus-derived regulatory elements by GATA2/3 and MSX2 in human trophoblast stem cells. *Genome Research*, 33(2), 197–207. <https://doi.org/10.1101/GR.277150.122>,
- Galaviz-Hernandez, C., Sosa-Macias, M., Teran, E., Garcia-Ortiz, J. E., & Lazalde-Ramos, B. P. (2019). Paternal Determinants in Preeclampsia. *Frontiers in Physiology*, 9(JAN), 1870. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2018.01870>
- Georgiadou, D., Boussata, S., Ranzijn, W. H. M., Root, L. E. A., Hillenius, S., bij de Weg, J. M., Abheiden, C. N. H., de Boer, M. A., de Vries, J. I. P., Vrijkotte, T. G. M., Lambalk, C. B., Kuijper, E. A. M., Afink, G. B., & van Dijk, M. (2019). Peptide hormone ELABELA enhances extravillous trophoblast differentiation, but placenta is not the major source of circulating ELABELA in pregnancy. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-019-55650-5>,
- Hu, X., Zhang, L., Nayak, R., Stevenson, D. K., & Longo, L. D. (2021). Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 8622, 22(16), 8622. <https://doi.org/10.3390/IJMS22168622>
- Huang, Z., Sun, L., Gao, Y., Shi, M., Zhang, P., Ding, Y., Wang, J., Wei, J., Yang, X., & Li, R. (2024). Exploration of the molecular characteristics and potential clinical significance of shared immune-related genes between preterm preeclampsia and term preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/S12884-024-06526-8/FIGURES/9>
- Jacobo Baca, G. (2020). DETERMINACIÓN DE POTENCIALES BIOMARCADORES DE PREECLAMPSIA EN ETAPAS TEMPRANAS DEL EMBARAZO MEDIANTE UN ANÁLISIS PROTEÓMICO. <https://www.mendeley.com/reference-manager/reader/e41d6f17-41f2-3cc9-8447-5c31b69b51d8/4a54fbd4-1d1f-c2a5-6ed6-b75ad7ca3662>
- Johnston, A. N., Batts, T. L., Langohr, I. M., Moeller, C., Liu, C. C., & Sones, J. L. (2021). The BPH/5 Mouse Model of Superimposed Preeclampsia Is Not a Model of HELLP Syndrome. *Biology* 2021, Vol. 10, Page 1179, 10(11), 1179. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY10111179>
- Jung, E., Romero, R., Yeo, L., Gomez-Lopez, N., Chaemsaitong, P., Jaovisidha, A., Gotsch, F., & Erez, O. (2022). The etiology of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), S844–S866.

- <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.11.1356/ASSET/125A90FF-AD58-4A7C-8BB2-0B41CFBA9862/MAIN.ASSETS/GR12.JPG>
- Kivioja, A., Toivonen, E., Tyrmi, J., Ruotsalainen, S., Ripatti, S., Huhtala, H., Jääskeläinen, T., Heinonen, S., Kajantie, E., Kere, J., Kivinen, K., Pouta, A., Saarela, T., & Laivuori, H. (2022). Increased Risk of Preeclampsia in Women With a Genetic Predisposition to Elevated Blood Pressure. *Hypertension*, 79(9), 2008–2015. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18996/SUPPL_FILE/HYP_HYP_E-2022-18996_SUPP1.PDF
- Levenson, D., Romero, R., Miller, D., Galaz, J., Garcia-Flores, V., Neshek, B., Pique-Regi, R., & Gomez-Lopez, N. (2025). The maternal-fetal interface at single-cell resolution: uncovering the cellular anatomy of the placenta and decidua. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 232(4), S55–S79. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2024.12.032/ASSET/009A9969-9BFE-46A8-99D0-3D764AF239AA/MAIN.ASSETS/GR1.JPG>
- Liao, G., Cheng, D., Li, J., & Hu, S. (2021). Clinical significance of microRNA-320a and insulin-like growth factor-1 receptor in early-onset preeclampsia patients. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 263, 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.032>
- Lisowska, M., Pietrucha, T., & Sakowicz, A. (2018). Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background. *Current Hypertension Reports*, 20(8). <https://doi.org/10.1007/S11906-018-0869-8>
- MacDonald, T. M., Walker, S. P., Hannan, N. J., Tong, S., & Kaitu'u-Lino, T. J. (2022). Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine*, 75. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780>
- Mavreli, D., Lykoudi, A., Lambrou, G., Papaioannou, G., Vrachnis, N., Kalantaridou, S., Papantoniou, N., & Kolialexi, A. (2020). Deep Sequencing Identified Dysregulated Circulating MicroRNAs in Late Onset Preeclampsia. *In Vivo*, 34(5), 2317–2324. <https://doi.org/10.21873/INVIVO.12044>
- Milano-Foster, J., & Schulz, L. C. (2023). Approaches to modeling placental function in preeclampsia in vitro and in vivo. *Journal of Endocrinology*, 258(1). <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0008>
- Miller, E. C., Wilczek, A., Bello, N. A., Tom, S., Wapner, R., & Suh, Y. (2021). Pregnancy, Preeclampsia and Maternal Aging: From Epidemiology to Functional Genomics. *Ageing Research Reviews*, 73, 101535. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101535>
- Molina Cordero, M. A. (2022). FACTORES ANGIOGÉNICOS Y ANTI-ANGIOGÉNICOS APLICADOS PARA LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN ADOLESCENTES.
- Moreira-Flores, M. M., & Montes-Vélez, R. S. (2022). Incidencia y severidad de la preeclampsia en el Ecuador. *Dominio de Las Ciencias*, 8(1), 876–884. <https://doi.org/10.23857/DC.V8I1.2528>
- Moufarrej, M. N., Vorperian, S. K., Wong, R. J., Campos, A. A., Quaintance, C. C., Sit, R. V., Tan, M., Detweiler, A. M., Mekonen, H., Neff, N. F., Baruch-Gravett, C., Litch, J. A., Druzin, M. L., Winn, V. D., Shaw, G. M., Stevenson, D. K., & Quake, S. R. (2022). Early prediction of preeclampsia in pregnancy with cell-free RNA. *Nature* 2022 602:7898, 602(7898), 689–694. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04410-z>
- Ng, K. W., Chaturvedi, N., Coté, G. L., Fisher, S. A., & Mabbott, S. (2024). Biomarkers and point of care screening approaches for the management of preeclampsia. *Communications Medicine* 2024 4:1, 4(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/S43856-024-00642-4>

- Omar, R., Paredes, L., & Avalos Gómez, J. (2019). Anti-angiogenesis en la fisiopatología de la preeclampsia. ¿la piedra angular? *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 8(4), 48–53. <https://doi.org/10.33421/INMP.2019173>
- Pacheco-Romero¹, J., Conchucos², O. A., Canales, D. H., Cabrera, S., Marlene, R., Chávez¹, V., Mascaro, P., Moisés, S., Guerrero, H., Sandoval, J., Rudy, P., Gabriel¹, L., Mateus¹, J., Gil, E., Enrique, G., Rios, G., Ferré, N. B., Soto, D. C., Bellido Yarlequé, D., ... Adonaire, A. N. (2021a). Genetic markers for preeclampsia in Peruvian women. <https://doi.org/10.25100/cm.v52i1.4437>
- Pacheco-Romero¹, J., Conchucos², O. A., Canales, D. H., Cabrera, S., Marlene, R., Chávez¹, V., Mascaro, P., Moisés, S., Guerrero, H., Sandoval, J., Rudy, P., Gabriel¹, L., Mateus¹, J., Gil, E., Enrique, G., Rios, G., Ferré, N. B., Soto, D. C., Bellido Yarlequé, D., ... Adonaire, A. N. (2021b). Genetic markers for preeclampsia in Peruvian women. <https://doi.org/10.25100/cm.v52i1.4437>
- Paredes Cochachin, M. A. (2020). Marcadores clínicos asociados al desarrollo de preeclampsia en pacientes tratadas del Hospital Leoncio Prado - Huamachuco en el periodo julio 2018 – julio 2019. In Universidad Privada Antenor Orrego. <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6350>
- Rana, S., Lemoine, E., Granger, J., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*, 124(7), 1094–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276/ASSET/093CF6BB-9496-4C85-9583-5C41E1DFFFEA/ASSETS/IMAGES/LARGE/1094FIG03.JPG>
- Ruilova, J. D. C., Ponton, M. P. P., Armijos, R. B. O., & Ventura, M. M. P. (2019). Factores de riesgo de preeclampsia. *RECIAMUC*, 3(2), 1012–1032. [https://doi.org/10.26820/RECIAMUC/3.\(2\).ABRIL.2019.1012-1032](https://doi.org/10.26820/RECIAMUC/3.(2).ABRIL.2019.1012-1032)
- Sánchez Calderón, C. A. (2019). Niveles séricos de osteocalcina en pacientes con y sin preeclampsia y su asociación con criterios de severidad. <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/handle/11317/1646>
- Subramanian, A., Weiss, D., Nyhan, K., Dewan, A., & Jukic, A. M. Z. (2023). Circulating miRNAs in the first trimester and pregnancy complications: a systematic review. In *Epigenetics* (Vol. 18, Issue 1). <https://doi.org/10.1080/15592294.2022.2152615>
- Takahashi, N., Li, F., Fushima, T., Oyanagi, G., Sato, E., Oe, Y., Sekimoto, A., Saigusa, D., Sato, H., & Ito, S. (2018). Vitamin B3 Nicotinamide: A Promising Candidate for Treating Preeclampsia and Improving Fetal Growth. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 244(3), 243–248. <https://doi.org/10.1620/TJEM.244.243>
- Talpur, K. R., Bano, I., & Abdullah, M. W. (2024). Epigenetic mechanisms linking pregnancy complications to cardiovascular disease in offspring. *Open Exploration* 2019 2:6, 2(6), 241–252. <https://doi.org/10.37349/EC.2024.00037>
- Tarca, A. L., Romero, R., Erez, O., Gudicha, D. W., Than, N. G., Benshalom-Tirosh, N., Pacora, P., Hsu, C. D., Chaiworapongsa, T., Hassan, S. S., & Gomez-Lopez, N. (2021). Maternal whole blood mRNA signatures identify women at risk of early preeclampsia: a longitudinal study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(21), 3463–3474. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1685964>
- Tyrmi, J. S., Kaartokallio, T., Lokki, A. I., Jäskeläinen, T., Kortelainen, E., Ruotsalainen, S., Karjalainen, J., Ripatti, S., Kivioja, A., Laisk, T., Kettunen, J., Pouta, A., Kivinen, K., Kajantie, E., Heinonen, S., Kere, J., & Laivuori, H. (2023). Genetic Risk Factors Associated With Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *JAMA Cardiology*, 8(7), 674–683. <https://doi.org/10.1001/JAMACARDIO.2023.1312>
- Velumani, V., Durán Cárdenas, C., & Silvia Hernández Gutiérrez, L. (2021). Preeclampsia: una mirada a una enfermedad mortal. 64, 2021. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.5.02>

- Vestergaard, A. L., Andersen, M. K., Olesen, R. V., Bor, P., & Larsen, A. (2023). High-Dose Vitamin D Supplementation Significantly Affects the Placental Transcriptome. *Nutrients*, 15(24), 5032. <https://doi.org/10.3390/NU15245032/S1>
- Yang, H., Zhang, X., Ding, Y., Xiong, H., Xiang, S., Wang, Y., Li, H., Liu, Z., He, J., Tao, Y., Yang, H., & Qi, H. (2023). Elabela: Negative Regulation of Ferroptosis in Trophoblasts via the Ferritinophagy Pathway Implicated in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Cells*, 12(1), 99. <https://doi.org/10.3390/CELLS12010099/S1>
- Yang, M., Wang, M., & Li, N. (2024). Advances in pathogenesis of preeclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 309(5), 1815–1823. <https://doi.org/10.1007/S00404-024-07393-6>,
- Ying, S. Y., Chang, D. C., & Lin, S. L. (2008). The MicroRNA (miRNA): Overview of the RNA genes that modulate gene function. *Molecular Biotechnology*, 38(3), 257–268. <https://doi.org/10.1007/S12033-007-9013-8/METRICS>
- ZHANG, H., XUE, L., LV, Y., YU, X., ZHENG, Y., MIAO, Z., & DING, H. (2020). Integrated microarray analysis of key genes and a miRNA-mRNA regulatory network of early-onset preeclampsia. *Molecular Medicine Reports*, 22(6), 4772–4782. <https://doi.org/10.3892/MMR.2020.11551>,
- Zhang, Z., Tang, J., Song, J., Xie, M., Liu, Y., Dong, Z., Liu, X., Li, X., Zhang, M., Chen, Y., Shi, H., & Zhong, J. (2022). Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 181, 130–142. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2022.01.020>
- Zhou, L., Sun, H., Cheng, R., Fan, X., Lai, X. S., & Deng, C. (2019). ELABELA, as a potential diagnostic biomarker of preeclampsia, regulates abnormally shallow placentation via APJ. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 316(5), E773–E781. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00383.2018>,

[illegible]

Brought to you by Universidad Nacional de Chimborazo


Scopus

[Search](#)
[Sources](#)
[SciVal](#)
[?](#)
[🔔](#)
[🏠](#)

Advanced query 🔍

```
preeclampsia AND eclampsia AND genetic AND biomarkers AND epigenetic
```

Show less

[Save search](#)
[Set search alert](#)

[Edit in advanced search](#)

[Documents](#)
[Preprints](#)
[Secondary documents](#)
[Research data](#)

1,164 documents found

Analyze results

Refine search

☐ All
 ☐ Export
 ☐ Download
 ☐ Citation overview
 ☐ More

Show all abstracts

Sort by Date (newest)

	Document title	Authors	Source	Year	Citations
☐ 1 Article • Open access	C3AR1 as a target for preeclampsia: from bioinformatics and network pharmacology to experimental validation	Hu, Y., Peng, D., Li, S., Hong, Y.	BMC Pregnancy and Childbirth , 25(1), 94	2025	1

[Show abstract](#)
[View at Publisher](#)
[Related documents](#)

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Sort by:

MY CUSTOM FILTERS

RESULTS BY YEAR

PUBLICATION DATE

☐ 1 year

☐

1

A Narrative Review on the Pathophysiology of **Preeclampsia**.
Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, Ruiz-Ramirez E, Velasco-Espin M, Cerda-Flóres P, Ramirez-Gonzalez A, Rojas-Zepeda L.
Int J Mol Sci. 2024 Jul 10;25(14):7569. doi: 10.3390/ijms25147569.
PMID: 39062815 [Free PMC article.](#) [Review.](#)
This narrative review aims to elucidate the intricate mechanisms contributing to PE, focusing on abnormal placentation, maternal systemic response, oxidative stress, inflammation, and **genetic** and **epigenetic** factors. This review synthesizes findings from recent studi ...

☐

2

Syncytiotrophoblast stress in **preeclampsia**: the convergence point for multiple pathways.

48