



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN DE CONOCIMIENTO EN LA ETIOLOGÍA DE LA
PREECLAMPSIA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: BRANDON IVAN ESPIN ORTIZ

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN DE CONOCIMIENTO EN LA
ETIOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: BRANDON IVÁN ESPIN ORTIZ

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

BRANDON IVAN ESPIN ORTIZ portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105564116**. Declaro ser el autor de la obra: **“ACTUALIZACIÓN DE CONOCIMIENTO EN LA ETIOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **15 de noviembre de 2023**


F:
Brandon Iván Espín Ortiz
C.I. **0105564116**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“ACTUALIZACIÓN DE CONOCIMIENTO EN LA ETIOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA”**, realizado por **Brandon Iván Espin Ortiz** con documento de identidad No. **0105564116**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.



Dr. Freddy Rosendo Cárdenas Heredia

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a:

A Dios por guiarme y darme las fuerzas necesarias para nunca desistir de lograr este sueño, por cuidarme y llenarme de bendiciones, porque cuando estuve a punto de rendirme me dio la motivación para seguir adelante y porque jamás me ha dejado desamparado siempre rodeándome de personas maravillosas que me han impulsado a ser mejor.

A mi madre mi principal motivación, quien ha sido mi inspiración y mi apoyo incondicional, quien jamás dejo de creer en mi y a pesar de mis equivocaciones siempre se mantuvo a mi lado apoyándome y amándome, usted es mi aliento, mi guía, la razón de todo lo que soy, todo lo bueno que hay en mi es por ti mama.

A mi padre que, aunque no crecí a su lado me llena de orgullo parecerme a él, sé que la distancia y la falta de comunicación nos mantuvo lejos, pero le agradezco por siempre amarme y creer en mí.

A mis hermanos y hermanas que a pesar que son menores a mi cada uno me llena de orgullo, gracias por inspirarme y motivarme a ser mejor.

A mi tía Alex mi segunda mama, un ser lleno de luz que aunque su sobrino ya creció sigue pendiente de mí, como no agradecerle todo el cariño y amor con el que siempre me cuido.

A mis mejores amigas Leidy y Elizabeth que durante todo este proceso se mantuvieron cerquita, regañándome he impulsándome a ser una mejor, a no rendirme, a destacar, por ser mi apoyo en mis días de frustración y mi compañía en los de alegría.

Finalmente a Isabel que estuvo ahí cuando di mi examen para ingresar a la Universidad, que estuvo ahí cuando quise rendirme, que estuvo ahí cuando llore y creí que no podría más y que también estuvo ahí cuando al fin lo logre

AGRADECIMIENTO

De una u otra manera agradecer a todas las personas que fueron parte del proceso, que estuvieron aquí apoyándome, motivándome he inspirándome a ser mejor, A mis padres, mis hermanos, mis tíos, mis primos, mis amigos y sobre todo a los docentes que me formaron y me enseñaron no solo lo necesario para ser un mejor medico si no también para crecer como persona. Les agradezco a todas las personas que pusieron un granito de arena para sacar lo mejor de mí. Como no también agradecer a mi tutor el Dr. Freddy Rosendo Cárdenas Heredia quien me guio en todo este proceso.

“ACTUALIZACIÓN DE CONOCIMIENTO EN LA ETIOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA”

RESUMEN

Introducción: a pesar de las tácticas efectuadas para optimizar las condiciones de salud materno infantiles, aún permanecen ciertos problemas de salud como es el caso de la preeclampsia que debe ser considerado un problema según la OMS la incidencia de esta enfermedad oscila entre el 2 al 10 % del total de embarazos y es la responsable del 10 al 15 % de las muertes maternas. Si bien aún se desconoce la etiología exacta de la preeclampsia, los estudios clínicos y patológicos sugieren que la placenta juega un rol importante en la patogenia de este síndrome; sucede por una placentación anormal y un exceso de factores antiangiogénicos; microARN y secreción de otras sustancias.

Objetivo general: desarrollar una revisión bibliográfica sobre la actualización de conocimientos en la etiología de la preeclampsia.

Metodología: para este trabajo se llevó a cabo una búsqueda de artículos del 2018 al 2023 de fuentes datos biomédicos: PubMed, Web of Science y Scopus. La búsqueda ha sido efectuada a cabo en inglés fundamentalmente por ser el idioma primordial en el campo médico, como también en español. Tras una lectura comprensiva de los artículos completos se escogió un total de 49 para estructurar esta revisión.

Resultados: La placentación anormal juega un rol importante en la aparición de la preeclampsia al igual que la isquemia placentaria, el estrés oxidativo, la invasión del trofoblasto por células, ciertos micro-ARN y ARN no codificantes y ciertos factores angiogénicos.

Conclusión: Para la aparición de preeclampsia están involucrados múltiples factores tales como edad, peso, antecedentes patológicos, nuli y multiparidad, la placentación anormal, ciertos factores angiogénicos y ciertos tipos micro-ARN.

Palabras clave: las palabras clave manejadas para esta investigación han sido: etiology, pathogenesis, preeclampsia, etiología, patogénesis, preeclampsia.

ABSTRACT

Introduction: Despite efforts made to optimize maternal and child health conditions, specific health problems persist, such as preeclampsia, which should be considered a significant issue. According to the World Health Organization (WHO), the incidence of this disease ranges from 2 to 10% of all pregnancies and is responsible for 10 to 15% of maternal deaths. Although the exact etiology of preeclampsia is still unknown, clinical and pathological studies suggest that the placenta plays a significant role in the pathogenesis of this syndrome. It occurs due to abnormal placentation and an excess of antiangiogenic factors, microRNAs, and the secretion of other substances.

Objective: To conduct a literature review on the knowledge updated on the etiology of preeclampsia.

Methodology: For this study, a search for articles from 2018 to 2023 was conducted using biomedical databases such as PubMed, Web of Science, and Scopus. The investigation was undertaken primarily in English, the primary language in the medical field, and Spanish. After a comprehensive reading of the full articles, 49 were selected to structure this review.

Results: Abnormal placentation plays a significant role in the onset of preeclampsia, along with placental ischemia, oxidative stress, trophoblast invasion by cells, specific micro-RNA and non-coding RNA, and certain angiogenic factors.

Conclusion: Preeclampsia involves multiple factors such as age, weight, pathological history, nulliparity and multiparity, abnormal placentation, certain angiogenic factors, and certain types of micro-RNA.

Keywords: The keywords used for this research were etiology, pathogenesis, preeclampsia, etiology.

Índice

1. INTRODUCCCIÓN	11
1.1 Antecedentes	11
1.2 Planteamiento del problema	12
1.2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
2. MARCO TEORICO	14
2.1 Definición	14
2.2 Factores de riesgo	14
2.3 Etiología	14
2.3.1 Enfermedad periodontal	14
2.3.2 Placentación anormal	14
2.3.3 Isquemia placentaria	15
2.3.4 Micro ARN-s	15
2.3.5 Auto anticuerpos del receptor de angiotensina II	16
2.3.6 Otros factores	16
3. OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo general	16
3.2 Objetivos específicos	16
4. METODOLOGIA	17
4.1 Tipo de investigación	17
4.2 Técnicas de investigación	17
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	18
4.4 Metodología de búsqueda	19
4.5 Bibliométrica	20
5. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	24
5.1 Recursos Humanos	24
5.2 Recursos Materiales	24

5.3 Costo del proyecto	24
6. RESULTADOS	24
7. DISCUSION	41
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	44

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Phipps et al. (1) señalan que en la preeclampsia se desarrolla en 2 etapas: la placentación anormal y la aparición del síndrome materno, también refieren que en las placentas preeclámicas cuando se da la placentación anormal a nivel patológico se puede observar aterosclerosis, estrechamiento esclerótico de arterias y arteriolas, depósito de fibrina e infartos debidos a una hipoperfusión e isquemia placentaria. Rana et al. (2) detallan que la hipoxia placentaria es un cambio principal en la patogenia de la preeclampsia, al existir baja tensión de oxígeno, esto favorece a la proliferación de trofoblastos, tras la proliferación estos anclan el blastocisto a los tejidos maternos y taponan las puntas de las arterias espirales dentro de la decidua provocando estrés oxidativo y finalmente elevan la presión arterial.

Peracoli et al. (3) mencionan que la preeclampsia se produce en 2 fases una preclínica en la cual se dan cambios en el desarrollo placentario y cambios insuficientes en la circulación uterina resultado de una hipoxia placentaria y re oxigenación, propiciando el desarrollo de estrés oxidativo y producción de factores inflamatorios e angiogénicos; en la fase clínica la disfunción placentaria y los factores dañan el endotelio dando lugar a la hipertensión y afectación de órganos diana. Lu y Hu.(4) refieren que las embarazadas con preeclampsia presentan niveles elevados de citoquinas TH17, presentando vasodilatación e incremento de la vasoconstricción que llevaba a la disfunción endotelial placentaria cambio importante en la patogenia de la preeclampsia.

Jaszczuka et al. (5) describen que el micro ARN-210 es un microARN inducido por la hipoxia placentaria y revela la detección de la proliferación celular, la abstención de la respiración mitocondrial, la interrupción de la reparación del ADN y la angiogénesis, de igual forma indican existencia de una relación mediada por CPEB2 entre miR-210 y HIF-1 en el trofoblasto humano, especialmente dentro del trofoblasto veloso. Ngene y Moodley. (6) refieren que la isquemia placentaria produce estrés oxidativo, activación inmune, citosinas, eicosanoides y desequilibrio angiogénico; entre los factores angiogénicos relacionados con la preeclampsia son la Tirosina quinasa-1, endoglin, factor de crecimiento placentario y factor de crecimiento vascular; también detallan que el aumento de los niveles de sFlt-1 en pre-eclampsia antagoniza el VEGF y provoca daño endotelial. Abdolalian et al. (7) señalan que el factor inhibidor de leucemia se ha

observado juega un papel importante al estar involucrado en la vasoconstricción vascular y la hipertensión al reducir la síntesis de óxido nítrico (NO); también se señalan que este factor puede aumentar la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 a través de la vía JAK/STAT3, lo que induce respuestas inflamatorias y disfunción endotelial.

Wang et al. (8) describen que la Inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 3 (TIM-3) al expresarse en las células inmunitarias deciduales se asocia con la producción de citosinas antiinflamatorias; el bloqueo de su vía resulta en una mayor producción de IFN- γ pero menor de IL-4 e IL-10 que provoca afectación en la remodelación de la arteria espiral uterina.

1.2 Planteamiento del problema

A pesar de las tácticas efectuadas para optimizar las condiciones de salud materno infantiles, aún permanecen ciertos problemas de salud como es el caso de la preeclampsia que debe ser considerado un problema mundial y principalmente de países en vías de desarrollo en donde cuya prevalencia es siete veces mayor que en países desarrollados, según la OMS la incidencia de esta enfermedad oscila entre el 2 al 10 % del total de embarazos y es la responsable del 10 al 15 % de las muertes maternas (9).

El riesgo de desarrollar preeclampsia durante el embarazo se ha visto que es mayor en mujeres gestantes mayores a 35 años de edad, embarazadas con gestación múltiple, embarazadas con sobrepeso y obesidad, nulíparas y gestantes con antecedentes de diabetes o con diabetes gestacional (10).

A pesar que hoy en día se han descubierto métodos diagnósticos y tratamientos que ayudan a controlar y prevenir esta patología; la misma si no es controlada a tiempo puede conllevar a múltiples complicaciones como lo es la eclampsia, hemorragias intracraneales, edema pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio o isquemia, hematoma subcapsular, hemorragia post parto, desgarro de placenta entre otras que pueden llevar incluso hasta a la muerte si no son resueltas de manera oportuna (11,12).

Si bien aún se desconoce la etiología exacta de la preeclampsia, los estudios clínicos y patológicos sugieren que la placenta juega un rol importante en la patogenia de este síndrome; pues se menciona principalmente que la preeclampsia sucede por una placentación anormal y un exceso de factores antiangiogénicos; hoy en día también se

han visto relacionadas alteraciones en los microARN y secreción de otras sustancias como el TIM-3, factor inhibidor de la leucemia; la molécula sFlt-1 entre otros (13,1).

1.2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los nuevos conocimientos sobre la etiología de la preeclamsia?

1.3 JUSTIFICACION

El desarrollo de preeclamsia durante el embarazo repercute sobre la condición de salud de las mujeres embarazadas durante el periodo de gestación y por lo tanto también repercuten sobre el embrión y el futuro recién nacido, la preeclamsia se ha visto puede conllevar al desarrollo de restricción del crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta, parto prematuro, síndrome de hemólisis, eclampsia, enfermedades cardiovasculares. La implementación de programas de promoción y prevención de salud han sido las formas de mayor éxito para evitar este gran problema en nuestro país.

El identificar cuáles son las posibles etiologías de la preeclamsia, nos permitirán conocer de manera objetiva la realidad de esta complicación no solo a nivel nacional sino mundial y por lo tanto en un futuro desarrollar medidas que nos permitan disminuir la incidencia de esta enfermedad.

En el Ecuador existen pocos estudios o investigaciones publicadas y actuales que abordan este problema de salud en nuestro país razón por la cual se plantea la necesidad de llevar a cabo este estudio

Por otro lado, esta información servirá para mejorar los programas de control gestacional y ginecológico, también servirá como un indicador para tener en cuenta cómo se desarrolla esta complicación del embarazo al momento del chequeo de pacientes y de esta manera poder diagnosticar de forma temprana y tratar de forma oportuna esta afección evitando que estas lleguen a ser mortales o que produzcan consecuencias más graves.

La presente investigación servirá para exponer la realidad de las gestantes con preeclamsia, comparar los resultados del estudio con los de otras ciudades y de otros países como un indicador de las mejoras y el éxito de los sistemas de salud pública.

2. MARCO TEORICO

2.1 Definición

La preeclampsia se define según la Sociedad Internacional para el estudio de la Hipertensión en el Embarazo como el surgimiento de novo de hipertensión posterior a la semana 20 de gestación conjuntamente con evidencia de insuficiencia orgánica materna, que contiene: proteinuria de nueva aparición superior a 300 mg/día u otra alarma de insuficiencia renal, problemas hematológicos como trombocitopenia y disfunción hepática, o problemas neurológicos como alteración visual y/o demostración de disfunción uteroplacentaria como restricción de crecimiento intrauterino (14).

2.2 Factores de riesgo

Según Yang et al.(10) los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de preeclampsia son: la obesidad y sobrepeso, la nuliparidad, la edad materna mayor a los 35 años, la gestación múltiple, los antecedentes de diabetes y la diabetes gestacional.

Etiología

2.2.1 Enfermedad periodontal

Se ha propuesto una relación entre microorganismos y la preeclampsia, se indica que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas como la aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, ACV y Fibrilación Auricular; de igual manera se ha reportado que pacientes con preeclampsia presentan en gran parte una infección oral por *Porphyromonas gingivalis* que conducen a la formación de placas de ateroma; vinculando a la preeclampsia con la enfermedad periodontal y la aterosclerosis; de igual forma las embarazadas con enfermedad periodontal se ha visto presentan una concentración elevada de Proteína C Reactiva que se ha visto que generan una alteración en el sistema inmunitario que puede desencadenar preeclampsia (15).

2.2.2 Placentación anormal

Según varios estudios el principal mecanismo implicado en la patogénesis de la preeclampsia es la placentación anormal, los hallazgos patológicos habituales en las placentas preeclámicas circunscriben: aterosclerosis, estrechamiento esclerótico de las arterias y arteriolas, hipoperfusión e isquemia placentaria, depósito de fibrina e infartos placentarios, hipertrofia de los vasos de la decidua (1).

Se indica que cuando existe una placentación anormal la apertura del espacio intervilloso se ve afectado por los citotrofoblastos que penetran las arterias espirales y

provocan una necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos, en el término del embarazo estas arterias espirales presentan ausencia de tejido muscular y elástico, revestimiento endotelial, y presentan trombos murales; se conjetura que es necesario la transformación de estas arterias espirales de pequeñas a grandes vasos tortuosos para que exista una adaptación del flujo sanguíneo placentario y anular el control vasomotor de las arterias maternas (1).

2.2.3 Isquemia placentaria

Existen muchas teorías que demuestran la relación entre la preeclampsia y la interferencia del suministro de sangre uterina a la placenta; se indica que la falta de circulación sanguínea a la placenta provoca infartos placentarios que a su vez conllevan a la liberación de toxinas en la circulación materna que provocan la preeclampsia; otros estudios respaldan esta teoría puesto que se ha visto que si pinzamos la aorta abdominal debajo de la arteria renal esto reduce la perfusión uteroplacentaria y provoca hipertensión materna la misma que desaparece tras soltar la pinza. De igual manera se sugiere que la diferenciación del citotrofoblastos en la placenta de gestantes preeclámpticas contribuye a la isquemia placentaria. Consecuentemente, la noción de placentación defectuosa y fracaso en la transformación de las arterias espirales uterinas se ha transformado en el centro de la patogenia de la preeclampsia (1,15).

2.3.4 Natural killer

Según estudios realizados en China se señala que en etapas tempranas del embarazo en la remodelación de los vasos placentarios de mujeres con preeclampsia se puede observar abundancia de células natural killer perivasculares y una reducción células del trofoblasto extraveloso circundantes, de igual forma se señala que al momento del parto se puede observar un mayor porcentaje de células natural killer perivasculares, células natural killer deciduales e interferón intracelular y aumento en la producción de perforina y granzima B de embarazos preeclámpticos; por lo tanto se señala que las natural killer son pieza importante en el desarrollo de la preeclampsia al asesinar a los trofoblastos del primer trimestre e invadir y migrar a las arterias placentarias (16).

2.2.4 Micro ARN-s

Uno de los micro ARN más frecuentemente relacionado con la preeclampsia es el micro ARN-210, también conocido como de respuesta a la hipoxia; ensayos sobre la biogénesis de micro ARN-210 revelan su intervención en la interrupción de la

proliferación celular, la inhibición de la respiración mitocondrial, la interrupción de la reparación del ADN y la angiogénesis; dicho micro ARN se expresa tanto en el trofoblasto microvellosos como en el extravelloso. Por lo tanto, micro ARN-210, debido a la inducción de trastornos de hipoxia, es una raíz primordial del daño al endotelio vascular en el trofoblasto durante el desarrollo de la preeclampsia. De igual manera otro micro ARN vinculado al desarrollo de la preeclampsia es el micro ARN-16 y el micro-ARN-215 (5,17).

2.2.5 Auto anticuerpos del receptor de angiotensina II

Según varios ensayos en las mujeres con preeclampsia se ha podido observar que presentan angiotensinogeno, actividad de la renina plasmática y angiotensina II reducidas y una respuesta vascular aumentada a la angiotensina II. Se ha dicho que las mujeres con preeclampsia producen un autoanticuerpo agonista contra el receptor de la angiotensina II tipo 1, el cual cuando se encuentra en cantidades grandes genera TNF- α y ROS factores implicados en la preeclampsia (18).

2.3.6 Otros factores

Otros factores implicados en el desarrollo de la preeclampsia según estudios son: las células T regulatorias, las células T efectoras, células T Gamma-delta, células B, células dendríticas, la disfunción mitocondrial, los exosomas, óxido nítrico, entre otros factores inflamatorios (19,20).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Desarrollar una revisión bibliográfica sobre la actualización de conocimientos en la etiología de la preeclampsia.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar el papel de la placenta en el desarrollo de la preeclampsia
- Determinar la relación que existe entre las citoquinas y factores angiogenicos en la aparición de la preeclampsia
- Describir la correlación que hay entre los micro-ARN y la preeclampsia

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de investigación

El actual trabajo es de tipo descriptivo cuantitativo, puesto que detalla los principales conocimientos relacionados con la etiología de la preeclamsia, desde el implícito bibliográfico, considerando primordialmente investigaciones y artículos científicos desarrollados en el periodo de tiempo 2018-2023, que refieren estudios recopilados en pacientes embarazadas que han desarrollado preeclamsia y consideran la etiología y patogénesis de la preeclamsia.

4.2 Técnicas de investigación

En este trabajo se ha ejecutado una revisión bibliográfica, durante el periodo de tiempo 2018 hasta 2023 de las fuentes y bases de datos biomédicas: PubMed, Web of Science y Scopus. Se ha trascendido fundamentalmente en aquellos artículos que discuten de la etiología o patogénesis de la preeclamsia. La búsqueda ha sido efectuada a cabo en inglés fundamentalmente por ser el idioma primordial en el campo médico, como también en español. Las palabras clave manejadas para esta investigación han sido: etiology, pathogenesis, preeclamsia, etiología, patogénesis, preeclamsia.

Los operadores boléanos tratados han sido: “AND”, “OR”, “NOT”. Se han fusionado las palabras claves con los conectores para lograr delimitar artículos válidos para los objetivos del trabajo. Comprende matizar que el conector “NOT” se procura no usar excesivamente, para precaver confusiones en el buscador de base de datos, el conector “OR” se opera uniendo las palabras que expresan casi lo mismo, como “etiología” y “patogénesis” y el conector “AND” se puede emplear entre todas las palabras para poder proveer una mayor sensibilidad y especificidad de la búsqueda.

Para la presente búsqueda tras recurrir a las palabras claves, se localizaron un aproximado de 46544 artículos, a continuación se usó como primer filtro para descartar aquellos artículos cuyo año de publicación fuera menor al 2018 y cuyo idioma no fuera español o inglés tras lo cual se alcanzó 13632 artículos, posteriormente eliminamos los artículos duplicados tras lo cual obtuvimos 5350, subsiguientemente se tomó en cuenta que el título tenga relación con patogénesis o etiología y la preeclamsia tras este filtro se obtuvieron 2564 artículos, posteriormente se efectuó una fase de lectura de la síntesis o resumen de la investigación, para examinar la pertinencia y relevancia de la información como parte de la revisión bibliográfica tras esto se obtuvo 250 artículos,

por último se produjo a cabo una lectura de dichos artículos en búsqueda de información que pueda ser usada y sea de importancia para esta revisión tras lo cual se obtuvieron 42 artículos para analizar en los resultados; cabe recalcar que se añadieron otros 6 artículos sobre la preeclamsia para apartados diferentes a los resultados.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se han incluido los artículos que cumplen los siguientes requisitos:

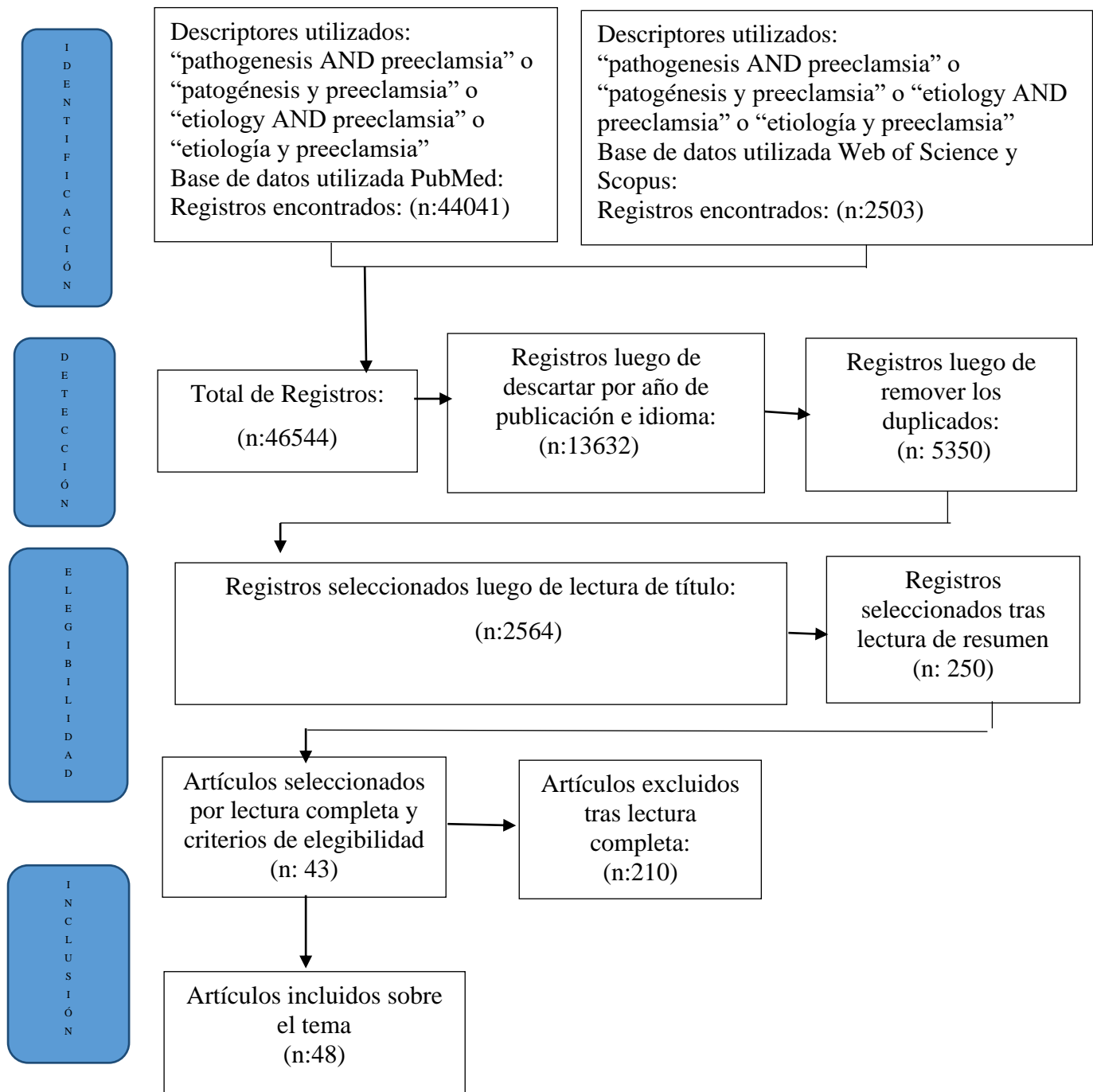
- El diseño de los artículos sea de revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, meta-análisis, y ensayos clínicos aleatorizados, publicados después del año 2018, que sean de acceso gratuito, o pagados que puedan ser proporcionados directamente por el autor y escritos en español o inglés.
- Artículos en que se informe la relación de algún la patogénesis o etiología y la preeclamsia.

Se han excluido artículos que:

- Artículos que no tengan resúmenes o se encuentren en desarrollo o fase de aprobación.

4.4 Metodología de búsqueda

Se especifica a continuación el proceso de selección de los artículos, por medio de un diagrama de flujo a base del modelo prisma:



4.5 Bibliométrica

Tabla 1. Bibliométrica de los artículos utilizados para la presente revisión

Nombre de artículo	Año	Revista	Cuartil
1. Trophoblast Cell Subtypes and Dysfunction in the Placenta of Individuals with Preeclampsia Revealed by Single-Cell RNA Sequencing	2022	Molecules and Cells	Q1
2. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword	2022	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Q4
3. The involvement of long noncoding RNA APOA1-AS in the pathogenesis of preeclampsia	2022	Human & Experimental Toxicology	Q2
4. Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature	2022	American Journal of Obstetrics & Gynecology	Q1
5. The etiology of preeclampsia	2022	American journal of obstetrics and gynecology	Q1
6. Animal Models of Preeclampsia: Investigating Pathophysiology and Therapeutic Targets	2022	American journal of obstetrics and gynecology	Q1
7. Cellular Immune Responses in the Pathophysiology of Preeclampsia	2022	Journal of leukocyte biology	Q1
8. Trophoblast lineage-specific differentiation and associated alterations in preeclampsia and fetal growth restriction	2020	Placenta	Q1
9. The role of miRNA-210 in preeclampsia development	2022	Annals of Medicine	Q1
10. Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia	2022	Current hypertension reports	Q1
11. Gadd45 in Preeclampsia	2022	Advances in Experimental Medicine and Biology	Q3

12. EIF3D promotes the progression of preeclampsia by inhibiting of MAPK/ERK1/2 pathway	2021	Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)	Q2
13. Roles of exosomes-derived lncRNAs in preeclampsia	2021	European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology	Q2
14. The role of leukemia inhibitory factor in pathogenesis of pre-eclampsia: molecular and cell signaling approach	2021	Journal of Molecular Histology	Q2
15. Overview of extracellular vesicles in the pathogenesis of preeclampsia†	2021	Biology of Reproduction	Q1
16. HMGA1 Is a Potential Driver of Preeclampsia Pathogenesis by Interference with Extravillous Trophoblasts Invasion	2021	Biomolecules	Q1
17. Insight into the Key Points of Preeclampsia Pathophysiology: Uterine Artery Remodeling and the Role of MicroRNAs	2021	International Journal of Molecular Sciences	Q1
18. Pathophysiology of Preeclampsia: The Role of Exosomes	2021	International Journal of Molecular Sciences	Q1
19. Aggrephagy Deficiency in the Placenta: A New Pathogenesis of Preeclampsia	2021	International Journal of Molecular Sciences	Q1
20. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China	2021	JAMA Network Open	Q1
21. Involvement of the Tim-3 Pathway in the Pathogenesis of Pre-Eclampsia	2021	Reproductive Sciences	Q2
22. Excess fibronectin 1 participates in pathogenesis of pre-eclampsia by promoting apoptosis and autophagy in vascular endothelial cells	2021	Journal of Molecular Histology	Q2
23. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia	2020	Mediators of Inflammation	Q2

24. Pentraxin-3 and the pathogenesis of preeclampsia	2020	Hypertension Research	Q1
25. The NLRP3 Inflammasome Role in the Pathogenesis of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia	2020	Cells	Q1
26. Role of ROS/RNS in Preeclampsia: Are Connexins the Missing Piece?	2020	International Journal of Molecular Sciences	Q1
27. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child	2020	American Journal of Physiology - Renal Physiology	Q1
28. Animal Models of Preeclampsia	2020	Hypertension	Q1
29. MicroRNA-16 is involved in the pathogenesis of pre-eclampsia via regulation of Notch2	2020	Journal of Cellular Physiology	Q1
30. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222	2020	Obstetrics and Gynecology	Q1
31. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta	2020	Biomolecules	Q1
32. Effects of factor v Leiden polymorphism on the pathogenesis and outcomes of preeclampsia	2019	BMC Medical Genetics	Q3
33. The Role of Nitric Oxide, ADMA, and Homocysteine in The Etiopathogenesis of Preeclampsia—Review	2019	International Journal of Molecular Sciences	Q1
34. Role of Circular RNAs in Preeclampsia	2019	Disease Markers	Q2
35. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis	2019	Hypertension in Pregnancy	Q2
36. New insight into the role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of preeclampsia	2019	Hypertension in Pregnancy	Q2
37. Roles of microRNAs in preeclampsia	2019	Journal of Cellular	Q1

		Physiology	
38. The role of α 2-adrenergic receptors in hypertensive preeclampsia: A hypothesis	2019	Microcirculation	Q2
39. Preeclampsia	2019	Circulation reseach	Q1
40. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies	2019	Nature reviews. Nephrology	Q1
41. Pre-eclampsia/Eclampsia	2019	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	Q3
42. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia	2019	Scandinavian Journal of Immunology	Q2
43. The Role and Molecular Mechanism of Long Nocoding RNA-MEG3 in the Pathogenesis of Preeclampsia	2018	Reproductive Sciences	Q2
44. The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review	2018	American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)	Q2
45. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia	2018	Medicine	Q3
46 Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia	2018	International Journal of Gynecology & Obstetrics	Q1
47. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities	2018	AACN advanced critical care	Q2
48. Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia	2019	Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social	Q4
49. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China	2021	JAMA Network Open	Q1

5. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

5.1 Recursos Humanos

- Investigador: Brandon Iván Espín Ortiz
- Director de tesis: Freddy Rosendo Cárdenas Heredia

5.2 Recursos Materiales

Escritorios, sillas, hojas papel bond, cuadernillos, papelógrafos, lápices, lapiceros, reglas, borradores, tajador, memoria USB, computadora, internet, otros.

5.3 Costo del proyecto

A. BIENES:	\$ 750
Materiales de oficina	\$ 300
Internet	\$ 150
Transporte	\$ 200
Otros:	\$ 100
B. SERVICIOS	\$380
Fotocopias	\$150
Digitalización	\$50
Recolección de información	\$ 50
Anillado	\$20
Empastado	\$ 35
Impresión en CD	\$20
Otros	\$55
C. TOTAL	\$ 1130

6. RESULTADOS

En la actual exploración bibliográfica, se razonaron artículos que puntualizan la preeclamsia y reportaban las diversas patogénesis de dicha enfermedad que si no es controlada a tiempo puede derivar en problemas graves tanto como para la madre como al producto de la gestación.

Un total de 43 artículos proveyeron información sobre “ACTUALIZACION DE CONOCIMIENTOS DE LA ETIOLOGIA DE LA PREECLAMSIA”; los mismos contaban con los criterios de inclusión para ser parte del estudio. Los tipos de estudio

de la gran parte de estudios fueron de tipo analítico observacional sobre todo de cohorte retrospectivo, añadiéndose también revisiones sistémicas.

Título	Autor	Muestra	Diseño del estudio	Resultados
Trophoblast Cell Subtypes and Dysfunction in the Placenta of Individuals with Preeclampsia Revealed by Single-Cell RNA Sequencing	Zhou et al. 2022 (21)	2 casos de preeclampsia grave y 2 muestras placentarias de control sano	Estudio de casos y controles	Las células del trofoblasto extraveloso se dividen en cuatro subtipos: ante la presencia de preeclampsia estos subtipos sufren una disfunción celular; en el caso del EVT1 su expresión disminuida provoca alteración en la regulación de la proliferación celular, alteración en las vías de la respuesta inflamatoria, la disfunción de los EVT2 provoca disminución en el desarrollo de los vasos sanguíneos placentarios, alteración en la organización de la matriz extracelular e incrementos en la señalización NIK/NF-kB y la cadena de transporte de electrones. La disfunción de los EVT3 conlleva a rebaja en el proceso del sistema inmunológico, la vía de señalización influida por interleucina-1 y el proceso biosintético de ATP; mientras que la disfunción del EVT4 lleva a una menor regulación positiva de la respuesta inflamatoria, la respuesta a la hipoxia y la respuesta celular al estímulo hormonal.
Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword	Du et al. 2022 (16)	40 muestras de tejidos deciduales de embarazos normal y con preeclampsia	Estudio de casos y controles	En mujeres embarazadas con preeclampsia tardía el número de células pNK es mayor que en un embarazo normal pero menor que en la preeclampsia temprana. De igual manera se indica que en la preeclampsia tardía existe un incremento de las células dNK, perforina y granzima B; estos 2 últimos desempeñan un papel importante en la citotoxicidad de los linfocitos T $\gamma\delta$ que resguardan el componente materno-fetal frente a patógenos y vigilan la invasión uterina por el trofoblasto

				extravellositario.
The involvement of long noncoding RNA APOA1-AS in the pathogenesis of preeclampsia	Yang y Jiang. 2022 (22)	47 tejidos placentarios, 19 de embarazos con preeclampsia grave y 28 de embarazos normales	Estudio de casos y controles	Manifiestan que la expresión del ARN antisentido de la apolipoproteína A-1 es mayor en tejidos placentarios con preeclampsia grave que en normales, además manifiesta una relación entre la APOA1-AS y la PAS ($r = 0,853$) y PAD ($r = 0,620$), también encontró que APOA1 imposibilitaba la interacción trofoblasto-célula endotelio humana de los efectos perjudiciales del TNF- α .
Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature	Johnson y Louis. 2022 (23)	10 revisiones bibliográficas	Revisión sistémica	Las embarazadas de raza negra desarrollan preeclampsia en un total de 70 por cada 1000 partos; mientras que las de raza blanca 43 por cada 1000, las hispanas 47 por cada 1000 y las asiáticas 29 de cada 1000. De igual forma refieren que las embarazadas de raza negra poseen 3.6 veces más riesgo de desarrollar preeclampsia temprana 2.9 de preeclampsia tardía que las de raza blanca.
The etiology of preeclampsia	Jung et al. 2022 (15)	317 artículos sobre la preeclampsia y eclampsia	Revisión bibliográfica	La interrupción en el abastecimiento de sangre uterina a la placenta induce infartos placentarios, que, a su vez, conlleva la liberación de toxinas a la circulación materna, generando así preeclampsia. En un experimento la isquemia uteroplacentaria provocada por pinzamiento de la aorta abdominal genero hipertensión materna la misma que se resolvió luego de despinzar la arteria. También se menciona que el flujo uteroplacentario se ve reducido en un 50% en embarazos con preeclampsia y un aumento de la presión arterial de 20 a 25 mm Hg para el día 19 del embarazo. Entre las toxinas que conllevan al aumento de la presión arterial se mencionan: un incremento en las concentraciones circulantes del receptor 1 del factor de

				crecimiento endotelial vascular soluble y endoglina, citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6).
Animal Models of Preeclampsia: Investigating Pathophysiology and Therapeutic Targets	Backrania et al. 2022 (18)	150 articulos de preeclampsia y eclampsia	Revisión sistémica	<p>La resistencia de la arteria uterina incrementa marcadamente en la preeclampsia como efecto de una variación de la remodelación de la arteria espiral y de la isquemia placentaria induciendo aumento de la presión arterial.</p> <p>El desequilibrio angiogénico, la disfunción endotelial, la elaboración reducida de óxido nítrico en el tejido vascular y el incremento de la producción de endotelina-1 vascular y de especies reactivas de oxígeno son características de la preeclampsia; también existe reducción en las concentraciones plasmáticas del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento placentario.</p> <p>De igual manera existe un incremento en la expresión placentaria y niveles circulantes de citocinas prohipertensivas (TNF-α, IL-6, IL-17, etc.) y recuentos de células inmunes (linfocitos T y B), así como aumentos en la producción del autoanticuerpo agonista contra el receptor de angiotensina tipo 1 (AT1-AA) y desequilibrio en las células T colaboradoras y T reguladoras.</p> <p>También se refiere un aumento de sFlt-1 y endoglina soluble, que origina un colapso de la biodisponibilidad de VEGF y PlGF en detrimento del endotelio y alteración en la regulación de la presión arterial.</p>
Cellular Immune Responses in the Pathophysiology of Preeclampsia	Miller et al. 2022 (19)	358 articulos sobre el papel de las células en la preeclampsia	Revisión sistémica	La preeclampsia sucede por una disminución sistémica y local de las células T reguladora; al igual que por a una regulación negativa del FOXP3 y GATA3, en la decidua o placenta y un aumento

				<p>de las células T efectora y de la regulación positiva de la TH1 y TBET.</p> <p>La modificación de la formación de vasos linfáticos deciduals puede reprimir la migración de células inmunitarias a la decidua.</p> <p>Las embarazadas con preeclampsia de inicio temprano exponen una mayor discrepancia entre las células T CD4+ que expresan RORC y las que expresan FOXP3 en cotejo con aquellas con preeclampsia de inicio tardío o embarazos normal. Por lo tanto los estudios apuntan a la diferenciación perturbada de las Treg circulantes como una marca distintiva de la patogénesis de la preeclampsia.</p>
<p>Trophoblast lineage-specific differentiation and associated alterations in preeclampsia and fetal growth restriction</p>	<p>Farah et al. 2020 (24)</p>	<p>83 artículos del papel de los trofoblastos en la preeclampsia</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>El desarrollo normal del trofoblasto veloso involucra la ramificación regular del árbol veloso, con la fusión del CTB subyacente en el sincitio suprayacente dentro de estas estructuras.</p> <p>Las placentas preeclámpticas exponen una ramificación incorrecta de las velosidades, descrita como "hipoplasia de las velosidades distales", seguida de un mayor número de nudos sincitiales ajustados a la edad gestacional.</p>
<p>The role of miRNA-210 in pre-eclampsia development</p>	<p>Jaszczuk et al. 2022 (5)</p>	<p>61 artículos sobre el rol de los miARN en la preeclampsia</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>El miARN-210 también llamado hipoxamiR, que se halla en células normales y transmutadas en respuesta al estado hipóxico; interviene en la interrupción de la proliferación celular, la inhibición de la respiración mitocondrial, la interrupción de la reparación del ADN y la angiogénesis.</p> <p>Los niveles de elemento de poliadenilación citoplasmática de unión 2 en la placenta preeclámptica (CPEB2) son indiscutiblemente más bajos y los</p>

				niveles de expresión de miR-210 más elevados en las pacientes preeclámpicas. CPEB2 es un factor importante en la sincialización del trofoblasto, que se bloquea por medio de niveles aumentados de miR-210, como se halla en el trofoblasto durante el desarrollo de la preeclampsia
Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia	Hu y Zhang. 2022 (25)	167 artículos que hablan sobre los receptores gamma y las mitocondrias en la preeclampsia	Revisión sistemática	<p>La generación de ATP se merma en las placentas preeclámpicas por la sobreexpresión de sFlt-1.</p> <p>Las mitocondrias son esenciales para la función placentaria y endotelial durante el embarazo.</p> <p>Las mitocondrias desreguladas asignadas por hipoxia placentaria o hipoxia/reoxigenación habitualmente exteriorizan reprogramación del metabolismo, acrecimiento de mtROS, división, mitofagia y apoptosis, y biogénesis mermada en la placenta. Las especies reactivas de oxígeno mitocondrial se consideran la pieza fundamental que origina el daño mitocondrial y participa en otros aspectos de la disfunción mitocondrial. Los factores bioactivos segregados por las placentas preeclámpicas también se destinan a las mitocondrias de las células endoteliales. En acumulado, estos cambios aparentemente favorecen a la disfunción placentaria y endotelial, lo que en posterior instancia acarrea a la preeclampsia.</p>
Gadd45 in Preeclampsia	Geifman et al. 2022 (26)	25 artículos sobre el papel de la proteína Gadd45a	Revisión bibliográfica	La proteína Gadd45a es considerada como un sensor de estrés en la preeclampsia. En resultado a varios factores estresantes fisiopatológicos, en específico la hipoxia, estrés oxidativo, citocinas inflamatorias y AT1-AA, el Gadd45a impulsa la señalización de Mkk3-p38 o JNK.

				Estos, al mismo tiempo, producen cambios inmunológicos e inflamatorios, asimismo de desatar la fabricación de factores circulantes como sFlt-1, que se juzga expresan muchos de los síntomas fisiopatológicos concernientes con la preeclampsia. La activación de las respuestas inflamatorias/inmunitarias en la preeclampsia puede desempeñar como un circuito de retroalimentación para ayudar a una expresión elevada de la proteína Gadd45a.
EIF3D promotes the progression of preeclampsia by inhibiting of MAPK/ERK1/2 pathway	Li et al. 2021 (27)	10 placentas humanas de embarazos con preeclampsia y normales		La EIF3D está manifiestamente ajustado positivamente en tejidos de placenta recolectados de pacientes con preeclampsia. En esta investigación encontramos que La supresión de EIF3D facilitó la proliferación, invasión, migración y formación de tubos de Células HTR-8/SVneo. Además, la fosforilación de MEK1 y ERK1/2 también fue marcadamente incrementada por la caída de EIF3D. Por lo tanto, la supresión de EIF3D puede tener efectos facilitadores en la progresión de la preeclampsia por medio de la activación. vía MAPK/ERK1/2.
Roles of exosomes-derived lncRNAs in preeclampsia	Gong et al. 2021 (28)	96 artículos de la preeclampsia y su relación con los exosomas	Revisión sistemática	Estudios han manifestado que la expresión anormal de lncRNA en exosomas originados por citotroblastos puede alterar la invasión normal de trofoblastos extracoriónicos HTR-8/SVneo, que actúan en el desarrollo de preeclampsia. La disfunción de las células madre de la mesénquima (MSC) están asociadas con la patogénesis de la preeclampsia; los exosomas secretados por las MSC perturban la función biológica de los trofoblastos. Los exosomas secretados de la MSC producen lncRNA H19 que afecta al

				microRNA let-7b y factor de transcripción Forkhead FOXO1 impidiendo así la invasión y migración celular, facilitando la apoptosis de las células del trofoblasto.
The role of leukemia inhibitory factor in pathogenesis of pre-eclampsia: molecular and cell signaling approach	Abdolian et al. 2021 (7)	83 artículos sobre el papel de la angiotensina y la patogénesis de la preclampsia	Revisión sistemática	<p>El factor inhibidor de leucemia (LIF) amplifica la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 y la Proteína de adhesión de células vasculares-1 por medio de la vía JAK/STAT3, provocando así respuestas inflamatorias y disfunción endotelial. Del mismo modo puede estar comprometido en la vasoconstricción vascular y la hipertensión al disminuir la síntesis de óxido nítrico (NO).</p> <p>La evidencia propone un incremento en los niveles de LIF receptores en los embarazos con preeclampsia. La coalición de LIF a receptores LIF por medio de la vía de señalización JAK/STAT3 y la regulación positiva de Matrizmetalopeptidasa-14 incrementa la elaboración de endoglina, que posee un papel antiangiogénico. MMP-14 induce la degradación de proteínas, abarcando la gelatina y la fibronectina y laminina en la matriz extracelular. El aumento de los niveles de endoglina debidos al incremento de la expresión de MMP-14 están involucrados en la disfunción de las células endoteliales.</p>
Overview of extracellular vesicles in the pathogenesis of preeclampsia†	Wang et al. 2021 (29)	46 artículos sobre el rol de las vesículas celulares en la preeclampsia	Revisión sistemática	Las vesículas extracelulares están asociadas con niveles anormales de tirosina quinasa-1 soluble similar a fms (sFlt-1), endoglina soluble (sEng) y factor de crecimiento placentario (PlGF) en la preeclampsia. De igual forma estas vesículas han sido implicadas en la disfunción del trofoblasto y puesto que activan el endotelio y los monocitos.

				Las vesículas extracelulares en mujeres preeclámpticas, no solo modifican sus recuentos, sino que asimismo exteriorizan cargas moleculares alteradas, que se han coligado con factores de riesgo afines con la preeclampsia y se informa que poseen características proangiogénicas, procoagulantes, y efectos proinflamatorios. Por lo tanto, las vesículas extracelulares intervienen en la angiogénesis desequilibrada, la disfunción y activación endotelial y la inflamación intravascular, lo que, en posterior instancia, favorece al desarrollo de esta enfermedad.
HMGA1 Is a Potential Driver of Preeclampsia Pathogenesis by Interference with Extravillous Trophoblasts Invasion	Matsubara et al. 2021 (30)	81 artículos sobre el papel del HMGA1 en el embarazo y la preeclampsia	Revisión sistemática	<p>La proteína A del grupo de alta movilidad (HMGA) se divide en 2 subtipos: HMGA1 que se expresa solamente en trofoblastos, mientras que HMGA2 se expresa marcadamente en las células estromales de las vellosidades placentarias. La HMGA1 puede estar relacionado con la preeclampsia por medio de la disfunción del IFN-β. Este interferón impide la migración de EVT e incitó la apoptosis al incrementar la expresión de JAK/STAT1 fosforilada y caspasa 3 y reducir la expresión del receptor A del factor de crecimiento derivado de plaquetas.</p> <p>Por lo tanto, se sospecha que HMGA1 regulariza las reacciones inmunes e inflamatorias y está implicado en la hipertensión basada en disfunción endotelial.</p>
Insight into the Key Points of Preeclampsia Pathophysiology: Uterine Artery Remodeling and the Role of MicroRNAs	Pankiewicz et al. 2021 (31)	109 artículos sobre la remodelación uterina y el papel de los microARNs en la preeclampsia	Revisión sistemática	Según estudios la preeclampsia se desarrolla en 2 etapas: la etapa 1 es producida por una placentación alterada por una invasión trofoblástica incongruente de las arterias espirales maternas que transporta a una perfusión placentaria limitada. La etapa 2 es

				<p>una secuela de la etapa 1: la liberación de numerosos factores biológicos de la placenta isquémica origina daño endotelial y el desarrollo de un síndrome materno agudo con insuficiencia multiorgánica sistémica.</p> <p>Circunscriben: factores angiogénicos y antiangiogénicos (factor de crecimiento endotelial vascular VEGF, factor de crecimiento placentario PlGF, tirosina quinasa 1 sFlt-1 soluble similar a fms, endoglina sEng soluble), factor 1α inducido por hipoxia (HIF-1α), endotelina-1, micropartículas de sincitiotroblasto (STBM), autoanticuerpos del receptor de angiotensina II 1 (AT1-AA), estrés oxidativo y estrés del retículo endoplásmico (ER) con respuesta de proteína desplegada.</p>
Pathophysiology of Preeclampsia: The Role of Exosomes	Matsubara et al. 2021 (20)	107 artículos sobre el papel de los exosomas en la preeclampsia	Revisión sistemática	<p>Las microvellosidades del sincitiotroblasto derivadas de la placenta impiden la proliferación e interrumpen el crecimiento de las células endoteliales; los sincitiotroblastos liberan exosomas a la circulación materna. Estos exosomas provocan disfunción endotelial subyacente a las complicaciones maternas que acarrearán a la constricción vascular en la preeclampsia.</p> <p>La neprilisina está implicada en la vasoconstricción, la retención de sodio y la patogénesis de la preeclampsia por medio de la activación de péptidos de señalización como la endotelina y el péptido natriurético auricular; también inician directamente la alteración de la circulación uteroplacentaria. Los exosomas derivados de preeclampsia están envueltos en la disfunción vascular por su abundante</p>

				contenido de sFlt-1 y sEng. Estas proteínas disminuyen la proliferación, migración y diferenciación de las células endoteliales, lo que resulta en disfunción endotelial.
Aggrephagy Deficiency in the Placenta: A New Pathogenesis of Preeclampsia	Nakashima et al. 2021 (32)	81 artículos sobre la deficiencia placentaria en la preclampsia	Revisión sistemática	<p>Los agregados proteicos excesivos inducen la alteración de las funciones normales de los trofoblastos, lo que provoca preeclampsia.</p> <p>La deficiencia de autofagia en los trofoblastos optimizó la elaboración de citoquinas proinflamatorias influida por piroptosis, ya que los inflamomas ubiquitinados, que están marcados con SQSTM1, fueron degradados por la máquina de autofagia.</p> <p>La fagocitosis asociada a la proteína asociada a microtúbulos 1 cadena ligera 3 interviene en la eliminación de células muertas para prevenir la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias.</p>
Involvement of the Tim-3 Pathway in the Pathogenesis of Pre-Eclampsia	Wang et al. 2021 (8)	28 embarazadas con preeclampsia y 35 mujeres con embarazo normal	Casos y controles	<p>La inmunoglobulina mucina-3 de células T (Tim-3) regulariza las respuestas inmunes y juega roles significativos en la tolerancia materno-fetal durante el embarazo temprano.</p> <p>La expresión de Tim-3 en las células inmunes deciduales se coligó con la creación de citocinas antiinflamatorias. El bloqueo de la vía Tim-3 proporcionó como resultado una mayor fabricación de IFN-γ pero menor de IL-4 e IL-10.</p> <p>Las mujeres preeclámpticas revelaron una expresión mermada de Tim-3 tanto en la fase decidual como en la células inmunes periféricas; por lo tanto se dice que la señalización anormal del Tim-3 provoca el desequilibrio inmunológico en la interfaz materno-fetal y está implicado en el progreso de la preclampsia al</p>

				perturbar la remodelación arterial espiral uterina.
Excess fibronectin 1 participates in pathogenesis of pre-eclampsia by promoting apoptosis and autophagy in vascular endothelial cells	Wu et al. 2021 (33)	Se evaluaron niveles plasmáticos de FN1 en 80 embarazadas con preeclampsia y 40 embarazadas sanas.	Casos y controles	La glicoproteína FN1 interviene en la patogénesis de la preeclampsia al causar la apoptosis y la autofagia en las células endoteliales vasculares, lo que se relaciona con la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR; FN1 causa la apoptosis y la autofagia, igualmente de inhibir significativamente la activación de AKT y mTOR.
The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia	Michalczyk et al. 2020 (34)	111 artículos sobre el papel de la inflamación en la preeclampsia	Revisión sistemática	El bajo nivel de oxígeno al inicio del embarazo igualmente es un factor significativo que incita la angiogénesis placentaria. La modificación de la invasión del trofoblasto que produce isquemia temporal con reperusión posterior genera ambientes que favorecen al estrés oxidativo, que parece llevar al resultante daño endotelial y activación inflamatoria. Tal situación patológica provoca una respuesta inflamatoria sistémica por medio de la activación de células endoteliales y otros tipos de células, una liberación de citocinas proinflamatorias y desechos celulares desprendidos por el sincitiotrofoblasto
Pentraxin-3 and the pathogenesis of preeclampsia	Angeli et al. 2020 (35)	1.024 mujeres embarazadas (461 controles, 368 mujeres con preeclampsia y 195 con síndrome HELLP).	Casos y controles	Pentraxin-3 regulariza la inflamación, activa e interactúa con variados componentes del sistema del complemento (vía clásica) y sistematiza la eliminación espacial y temporal de los elementos del tejido lesionado. Dentro de las células endoteliales, la pentraxina-3 reduce la síntesis de óxido nítrico, inhibe la proliferación celular y altera su función. Las interacciones entre la pentraxina-3 y el sistema del complemento también están latentemente implicadas en

				afecciones como la preeclampsia, donde a menudo se producen daño tisular y necrosis.
The NLRP3 Inflammasome Role in the Pathogenesis of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia	Socha et al. 2020 (36)	52 articulos sobre el papel del inflammasoma NLRP3	Revisión sistematica	Los niveles altos de colesterol, urato y glucosa activan el inflammasoma NLRP3, que origina IL-1 β , IL-18 y gasdermina D. La elaboración de estas quimiocinas proinflamatorias es el inicio de una inflamación local y general, que provoca en flujo simpático, elaboración de angiotensina II, proteinuria, hemólisis, daño hepático, inmunotrombosis y coagulopatía
Animal Models of Preeclampsia	Gatford et al. 2020 (37)	337 articulos de la preeclampsia en modelos animales.	Revisión sistematica	La actividad alterada de las células inmunes y la señalización trofoblástica potencialmente alterada afectan el rediseño de la vasculatura materna, originando una velocidad limitada y alta del flujo sanguíneo a la placenta, con el daño placentario consiguiente y la liberación de factores circulantes que a su vez provocan disfunción vascular materna, hipertensión y proteinuria
MicroRNA-16 is involved in the pathogenesis of pre-eclampsia via regulation of Notch2	Yuan et al. 2020 (17)	30 embarazadas con preeclampsia y 30 con embarazo normal	Casos y controles	La sobreexpresión de miR-16 inhibió la proliferación, migración e invasión, y facilitó la apoptosis de las células BeWo (células derivadas del trofoblasto) y JEG-3 (células de los vasos placentarios); facilitando por lo tanto la placentación anormal y el daño en el endotelio placentario.
Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222	Asociación Americana de Ginecología. 2020 (38)	175 articulos sobre la preeclampsia	Guía Clínica	Se señala varios mecanismos implicados en la preeclampsia entre ellos la isquemia uteroplacentaria crónica, mala adaptación inmune, toxicidad por lipoproteínas de muy baja densidad, impronta genética, aumento apoptosis o necrosis del trofoblasto y una respuesta inflamatoria materna exagerada por los trofoblastos.
Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the	Jena et al. 2020 (13)	217 articulos de la relación entre la placenta y la patogénesis de la preeclampsia	Revisión sistematica	Los niveles de sFlt-1 y angiotensina-II incrementan se encuentran aumentados en embarazadas preeclámpicas, y la angiotensina II promueve la

Placenta				producción de sFlt-1 en respuesta a la isquemia placentaria.
Effects of factor v Leiden polymorphism on the pathogenesis and outcomes of preeclampsia	Ababio et al. 2019 (39)	96 pacientes: 32 embarazadas normotensas, 32 preeclámicas y 32 no embarazadas	Casos y controles	Se encontró un incremento de mutaciones en el factor V Leiden en embarazadas con Preeclampsia y pacientes hipertensos. Los homocigotos del Factor V poseían presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, enzimas hepáticas, leucocitos y niveles de Hb elevados y un incremento de la ALT y AST
The Role of Nitric Oxide, ADMA, and Homocysteine in The Etiopathogenesis of Preeclampsia— Review	Dymara y Laskowska 2019 (40)	173 artículos sobre el papel del óxido nítrico, la dimetilarginina asimétrica y la homocisteína en la preeclampsia	Revisión sistemática	No existe un daño en exclusivo, sino variados cambios en aspectos regulatorios importantes en la señalización de NO. En estudios en los que se puso suero de mujeres con preeclampsia en vasos aislados, la vasorelajación mediada por óxido nítrico considero estar ausente. Al medir exclusivamente los niveles de nitrito se advirtió un descenso del 40 al 60% de la concentración total de nitrito en sangre total o plasma en preeclámicas.hg
Role of Circular RNAs in Preeclampsia	Jia y Li 2019 (41)	68 artículos del papel del ARN circular en la patogénesis de la preeclampsia	Revisión sistemática	Los circRNA expresados de manera anormal pueden alterar la expresión de ciertos miRNA por medio de sitios de unión, lo que logra contribuir al desarrollo de trastornos del embarazo como la preeclampsia. Además, los tipos y cantidades de circRNA circulantes pueden pronosticar la aparición de preeclampsia, incluidos circ_0036877 y circ_101222
The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis	Dou et al. 2019 (42)	26 artículos de la melatonina y su rol en la patogénesis de la preeclampsia	Revisión sistemática	Al discurrir la gravedad de la preeclampsia, la concentración de melatonina fue elocuentemente mayor en el grupo de preeclampsia leve que en el grupo de preeclampsia grave
New insight into the role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of	Moradi et al. 2019 (43)	92 artículos del papel de los ARNs en la patogénesis de	Revisión sistemática	Se sugiere que la hipermetilación en el sitio CpG 1 del exón 1 H19 puede estar coligado con la proliferación excesiva de

preeclampsia		la preeclampsia		trofoblastos y podría estar participante en la patogénesis de la preeclampsia. Por lo que se dice que el lnc-H19 está regulado negativamente en los tejidos placentarios de pacientes con preeclampsia.
Roles of microRNAs in preeclampsia	Lv et al. 2019 (44)	75 artículos de la relación de los microARNs y la preeclampsia	Revisión sistemática	Usando HbF para perfundir cotiledones aislados de la placenta, se reveló que la regulación negativa de miR-517a, miR-141 y miR-517b y la regulación positiva de miR-499a-5p, está asociado con enfermedades cardiovasculares como la preeclampsia provocada por el embarazo y la restricción del crecimiento intrauterino.
The role of α2-adrenergic receptors in hypertensive preeclampsia: A hypothesis	Maaliki et al. 2019 (45)	115 artículos que hablan sobre la patogénesis en general de la preeclampsia	Revisión sistemática	La preeclampsia se define por un desequilibrio entre dos productos un aumento en las COX y una disminución de la producción derivada del endotelio de su antagonista funcional prostaciclina. La COX-2 es cómplice en la patogénesis de la preeclampsia (67), fundamentalmente porque desempeña un papel en la reducción de la biodisponibilidad de 6-ceto-PGF1.
Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies	Phipps et al. 2019 (1)	215 artículos sobre diagnóstico, patogénesis y tratamiento de la preeclampsia	Revisión sistemática	Los descubrimientos patológicos frecuentes en la placenta preclámpica ciñen aterosclerosis, estrechamiento esclerótico de arterias y arteriolas, depósito de fibrina e infartos, todos los cuales son consistentes con hipoperfusión e isquemia placentaria y parecen correlacionarse con la gravedad de la preeclampsia
The role of immunity in the pathogenesis and development of	Lu y Hu 2019 (4)	129 artículos sobre el papel de la inmunidad y la	Revisión sistemática	Se menciona que los pacientes con preeclampsia generan altos niveles de citoquinas TH1 y exteriorizan reducción de la

pre-eclampsia		presentación de preeclampsia		secreción de citoquinas TH2 con incremento de interferón- γ (IFN- γ) y una reducción de IL-4.
The Role and Molecular Mechanism of Long Noncoding RNA-MEG3 in the Pathogenesis of Preeclampsia	Yu et al 2018 (46)	100 embarazadas asintomáticas y 100 preeclampticas	Casos y controles	En la placenta de pacientes con preeclampsia, existe es expresión mínima de MEG3, varios estudios indican que indican que la regulación de MEG3 de la EMT de las células trofoblásticas por medio del inhibidor de la vía TGF-b smad7 es el componente molecular participante de la patogénesis de la preeclampsia.
The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review	Bellos et al 2018 (47)	228 articulos sobre el papel de las interleuquinas en la preeclampsia	Revisión sistematica	El ácido úrico juega un papel importante en la preeclampsia pues activa el inflammasoma y consecutivamente la producción de IL-1 β en trofoblastos aislados del primer trimestre. La IL-1 β interviene en el aislamiento de células dendríticas deciduales, así como igualmente desata la liberación de la metaloproteinasa-9 de la matriz (MMP-9), que apoya a la invasión anormal del trofoblasto, por medio de la descomposición de la matriz extracelular.
The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia	Yan et al. 2018 (48)	14 estudios: 5 de cohorte, 1 transversal y 7 de casos y controles.	Metaanálisis	Se encontró que las personas que desarrollaron ITU durante el embarazo tenían 1,5 más probabilidades de adquirir preeclampsia que las que no lo tuvieron.
Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia	Ngene y Moodley 2018 (49)	49 articulos sobre los factores angiogenicos y la preeclampsia	Revisión sistematica	Los factores angiogénicos importantes en la preeclampsia son la tirosina quinasa -1 tipo soluble (sFlt - 1), la endoglina, el factor de crecimiento placentario (PIGF) y los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

<p>Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China</p>	<p>Yang et al. 2021 (10)</p>	<p>Este estudio recoge y compara datos obtenidos del Registro médico nacional de nacimientos en Suecia y la encuesta sobre trabajo y parto en China.</p>	<p>Estudio transversal</p>	<p>Según los datos estudiados la prevalencia de la preeclampsia tanto en China como en Grecia fue similar. Sin embargo, las complicaciones derivadas de esta fueron más graves en China que en Grecia (68.2% -32.5%). La obesidad, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, nuliparidad y la multiparidad son factores que inciden a la gravedad de la presentación de la preeclampsia, y en la actualidad la etiología de la misma es un campo en constante estudio. Los estudios genéticos han demostrado un aumento del desarrollo de la preeclampsia en pacientes con variaciones en la tirosina quinasa 1, una variación de microsatélites en el promotor de la hemooxigenada 1 y el factor de crecimiento endotelial vascular C.</p>
---	------------------------------	--	----------------------------	---

7. DISCUSION

La preeclampsia es una de las patologías que mas relevancia ha ganado en la última década, convirtiéndose en una de las principales causas de complicaciones materno-infantiles durante el embarazo, según la OMS la incidencia de esta enfermedad oscila entre el 2 al 10 % del total de embarazos y es la responsable del 10 al 15 % de las muertes maternas. Y aunque la obesidad y sobrepeso, la nuliparidad, la edad materna mayor a los 35 años, la gestación múltiple, los antecedentes de diabetes y la diabetes gestacional son factores de riesgo que se ven relacionados con la aparición y desarrollo de la preeclampsia se ha demostrado que la etiología de esta puede ser variada. Se realizó este trabajo para investigar por medio de una revisión literaria la actualización de conocimientos sobre la etiología de la preeclampsia incluyendo bibliografía desde 2018 a 2023. Para un mayor efecto del estudio, la discusión que se muestra a continuación se llevó a cabo en base a los objetivos programados, los cuales permitieron instituir el alcance de la investigación.

En cuanto al primer objetivo específico, la placenta es de vital importancia en el desarrollo y crecimiento del feto, así que cualquier elemento que pueda producir alteraciones en esta podría desencadenar la aparición de la preeclampsia, de los 4 tipos de trofoblastos extravellosos que existen, la disfunción del EVT2 a nivel placentario provoca una disminución de la formación de vasos sanguíneos, las células NK pueden inhibir la invasión uterina del trofoblasto extravelloso, la hipoplasia de las vellosidades distales provoca que la placenta exponga una ramificación incorrecta de los vasos sanguíneos que irrigan al feto (16,21,24,37,45).

Jung et al., Michaleczyk et al. y la Asociación americana de Ginecología concuerdan que la interrupción en el abastecimiento de sangre uterina a la placenta (isquemia uteroplacentaria crónica) induce infartos placentarios, que, a su vez, conlleva la liberación de toxinas por proteínas de muy baja densidad a la circulación materna, generando así el desarrollo de la preeclampsia (15,34,37,38). Mientras que la raza negra y asiática tienen a presentar mayor riesgo de sufrir preeclampsia (23,49). Según Yan et al. (48) que las personas que desarrollaron ITU durante el embarazo tenían 1,5 más probabilidades de adquirir preeclampsia que las que no lo tuvieron. Otros estudios dicen que descubrimientos patológicos frecuentes en la placenta preeclámpsica ciñen aterosclerosis, estrechamiento esclerótico de arterias y arteriolas, depósito de fibrina e infartos, todos los cuales son consistentes con hipoperfusión e isquemia placentaria y parecen

correlacionarse con la gravedad de la preeclampsia (1). Bakrania et al. manifestó que la resistencia de la arteria uterina incrementa marcadamente en la preeclampsia como efecto de una variación de la remodelación de la arteria espiral y de la isquemia placentaria inducen un aumento de la presión arterial (18).

En cuanto al segundo objetivo específico el de determinar la relación que existe entre las citoquinas y factores angiogénicos en la aparición de la preeclampsia, Wang et al. 2021, expone que las vesículas extracelulares están asociadas con niveles anormales de tirosina quinasa-1 soluble similar a receptor 1 de factor de crecimiento vascular fms (sFlt-1), endoglina soluble (sEng), factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento placentario (PlGF) en la preeclampsia. estas vesículas han sido implicadas en la disfunción del trofoblasto y puesto que activan el endotelio y los monocitos, las vesículas extracelulares intervienen en la angiogénesis desequilibrada, la disfunción y activación endotelial y la inflamación intravascular, lo que, en posterior instancia, favorece al desarrollo de esta enfermedad (13,20,29,31,47). Matsubara et al. (30) dice que los exosomas liberados por los sincitiotrofoblastos a la circulación materna provocan disfunción endotelial subyacente a las complicaciones maternas que acarrear a la constricción vascular en la preeclampsia. Mientras que Nakashima et al. (32). Nos dice que los agregados proteicos excesivos inducen la alteración de las funciones normales de los trofoblastos. Lu y H. (4) mencionan que los pacientes con preeclampsia generan altos niveles de citoquinas TH1 y exteriorizan reducción de la secreción de citoquinas TH2 con incremento de interferón- γ (IFN- γ) y una reducción de IL-4. Angeli et al. 2020 y Dymara y Laskowska concuerdan en que la pentraxina-3 reduce la síntesis de óxido nítrico, lo que inhibe la proliferación celular y altera la función vasodilatadora del mismo lo que conlleva a la aparición del PE (35,40).

También los niveles altos de colesterol, ácido úrico y glucosa activan el inflamasoma NLRP3, que origina las interleucinas IL-1 β , IL-18 y gasdermina D en trofoblastos aislados del primer trimestre. La elaboración de estas quimiocinas proinflamatorias es el inicio de una inflamación local y general, que provoca en flujo simpático, elaboración de angiotensina II, proteinuria, hemólisis, daño hepático, inmunotrombosis y coagulopatías (36,46).

De acuerdo al tercer objetivo acerca de describir la correlación que hay entre los micro-ARN y la preeclampsia, estudios concluyen que la causa de la apoptosis, migración e invasión de las células derivadas del trofoblasto y células de los vasos placentarios, es

causada por la sobreexpresión de miR-16, por la glicoproteína FN1 al inhibir la activación de AKT y mTOR, encontramos también la participación del miARN-210 también llamado hipoxamiR, que se halla en células normales y transmutadas en respuesta al estado hipóxico; todos estos intervienen en la interrupción de la proliferación celular, la inhibición de la respiración mitocondrial, la interrupción de la reparación del ADN y la angiogénesis facilitando por lo tanto la placentación anormal y el daño en el endotelio placentario (5,27,33). Yang y Jiang (22). en su estudio destaca que la expresión del ARN antisentido de la apolipoproteína A-1 es mayor en tejidos placentarios con preeclampsia grave que en normales.

Jia y Li. (41) afirman que los circRNA expresados de manera anormal pueden alterar la expresión de ciertos miRNA por medio de sitios de unión, lo que logra contribuir al desarrollo de trastornos del embarazo como la preeclampsia. Además, los tipos y cantidades de circRNA circulantes pueden pronosticar la aparición de preeclampsia, incluidos circ_0036877 y circ_101222.

Estudios han manifestado que la expresión anormal de lncRNA en exosomas originados por citotrofoblastos puede alterar la invasión normal de trofoblastos extracoriónicos HTR-8/SVneo, que actúan en el desarrollo de preeclampsia. La disfunción de las células madre de la mesénquima (MSC) están asociadas con la patogénesis de la preeclampsia; los exosomas secretados por las MSC perturban la función biológica de los trofoblastos. Los exosomas secretados de la MSC producen lncRNA H19 que afecta al microRNA let-7b y factor de transcripción Forkhead FOXO1 impidiendo así la invasión y migración celular, facilitando la apoptosis de las células del trofoblasto. La sobreexpresión de miR-16 inhibió la proliferación, migración e invasión, y facilitó la apoptosis de las células BeWo (células derivadas del trofoblasto) y JEG-3 (células de los vasos placentarios); facilitando por lo tanto la placentación anormal y el daño en el endotelio placentario (28,46). Miller et al. (19) dice que la preeclampsia sucede por una disminución sistémica y local de las células T reguladora; al igual que por a una regulación negativa del FOXP3 y GATA3, en la decidua o placenta y un aumento de las células T efectora y de la regulación positiva de la TH1 y TBET. La modificación de la formación de vasos linfáticos deciduales puede reprimir la migración de células inmunitarias a la decidua. Las embarazadas con preeclampsia de inicio temprano exponen una mayor discrepancia entre las células T CD4+ que expresan RORC y las que expresan FOXP3.

Hu y Zhang. (25) expone sobre la importancia de el ATP en el desarrollo embrional y evidencia que la generación de ATP se merma en las placentas preeclámpticas por la sobreexpresión de sFlt-1. Mientras que Maaliki et al. (45) dice que la COX-2 es cómplice en la patogénesis de la preeclampsia , fundamentalmente porque desempeña un papel en la reducción de la biodisponibilidad de 6-ceto-PGF1. En el estudio realizado por Lv et al. (44) usando HbF para perfundir cotiledones aislados de la placenta, se reveló que la regulación negativa de miR-517a, miR-141 y miR-517b y la regulación positiva de miR-499a-5p, está asociado con enfermedades cardiovasculares como la preeclamsia provocada por el embarazo y la restricción del crecimiento intrauterino.

Otros estudios sugieren que la hipermetilación en el sitio CpG 1 del exón 1 H19 puede estar coligado con la proliferación excesiva de trofoblastos y podría estar participante en la patogénesis de la preeclamsia (44). Dou et al. (42) nos habla sobre la concentración de melatonina fue elocuentemente mayor en el grupo de preeclamsia leve que en el grupo de preeclamsia grave. Ababio et al. (39) evidencio un incremento de mutaciones en el factor V Leiden en embarazadas con Preeclamsia y pacientes hipertensos. Wang et al. (29) evidencio que la señalización anormal del Tim-3 provoca el desequilibrio inmunológico en la interfaz materno-fetal y está implicado en el progreso de la preclamsia al perturbar la remodelación arterial espiral uterina. Abdolian et al. (7) en un estudio sobre el factor inhibidor de leucemia evidencia un incremento en los niveles de LIF receptores en los embarazos con preeclamsia. Geifman et al. (26), en un estudio sobre la proteína Gadd45a afirma que esta es considerada como un sensor de estrés en la preeclamsia.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La placenta juega un papel sumamente importante en la aparición y desarrollo de la preeclamsia pues es debido a la insuficiencia placentaria provocada por una remodelación defectuosa de la vasculatura materna de perfusión en el espacio intervelloso que se genera una cascada de citocinas y factores angiogenicos que a su vez provocan elevación de la presión arterial y por lo tanto la preeclamsia.
- Entre las principales citocinas que participan en el desarrollo de la preeclamsia se encuentran las citoquinas TH1, IL2, TNF, GM-CSF entre otras; mientras que entre los factores angiogenicos mas mencionados están: s Flt-1s/FCP, FCP/Flt-1s, y FCP/Eng, PlGF, entre otros.

- En cuanto a los micro-arn y ARN se menciona que debido a una pequeña mutación de los mismos se genera la preeclamsia entre los más mencionados están el microARN 210, microARN 16, ARN ADO A1-AS, INC-ARNs y los ARN circulare.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Phipps E, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275-89.
2. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi A. Preeclampsia | *Circulation Research.* *Circulation research.* 2019;124(7):1094-112.
3. Peraçoli J, Borges TM, Ramos J, Cavalli R, Costa SH de AM, Oliveira L, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(5):318-32.
4. Lu H, Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2019;90(5):1-13.
5. Jaszczuk L, Koczkodaj D, Kondracka A, Kwaśniewska A, Winkler I, Filip A. The role of miRNA-210 in pre-eclampsia development. *Ann Med.* 2022;54(1):1350-6.
6. Ngene N, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2018;141(1):5-13.
7. Abdolalian M, Ebrahimi M, Aghamirzadeh M, Eshraghi N, Moghaddasi M, Eslamnik P. The role of leukemia inhibitory factor in pathogenesis of pre-eclampsia: molecular and cell signaling approach. *J Mol Histol.* 2021;52(4):635-42.
8. Wang S, Chen C, Sun F, Li M, Du M, Li X, et al. Involvement of the Tim-3 Pathway in the Pathogenesis of Pre-Eclampsia. *Reprod Sci.* 2021;28(12):3331-40.
9. Jesus A, Jiménez M, González D, Cruz P, Sandoval L, Kuc L. Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia. *Rev Enferm IMSS.* 2019;26(4):256-62.
10. Yang Y, Le I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):1-5.
11. Witcher P. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities. *AACN Adv Crit Care.* 2018;29(3):316-26.
12. Vidaef A. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492-5.
13. Jena M, Sharma N, Petitt M, Maulik D, Nayak N. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020;10(6):953.
14. Turbeville HR, Sasser J. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):1315-26.
15. JUNG E, ROMERO R, YEO L, GOMEZ N, CHAEMSAITHONG P, JAOVISIDHA A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):844-66.

16. Du M, Wang W, Huang L, Guan X, Lin W, Yao J, et al. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(6):1028-35.
17. Yuan Y, Wang X, Sun Q, Dai X, Cai Y. MicroRNA-16 is involved in the pathogenesis of pre-eclampsia via regulation of Notch2. *J Cell Physiol.* 2020;235(5):4530-44.
18. BAKRANIA BA, GEORGE EM, GRANGER JP. Animal Models of Preeclampsia: Investigating Pathophysiology and Therapeutic Targets. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):973-87.
19. Miller D, Motomura K, Galaz J, Gershater M, Lee E, Romero R, et al. Cellular Immune Responses in the Pathophysiology of Preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2022;111(1):237-60.
20. Matsubara K, Matsubara Y, Uchikura Y, Sugiyama T. Pathophysiology of Preeclampsia: The Role of Exosomes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):1-15.
21. Zhou W, Wang H, Yang Y, Guo F, Yu B, Su Z. Trophoblast Cell Subtypes and Dysfunction in the Placenta of Individuals with Preeclampsia Revealed by Single-Cell RNA Sequencing. *Mol Cells.* 2022;45(5):317-28.
22. Yang H, Jiang L. The involvement of long noncoding RNA APOA1-AS in the pathogenesis of preeclampsia. *Human & Experimental Toxicology.* 2022;41(1):1-8.
23. Johnson J, Louis J. Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2022;226(2):876-85.
24. Farah O, Nguyen C, Tekkate C, Parast MM. Trophoblast lineage-specific differentiation and associated alterations in preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2020;102(1):4-9.
25. Hu XQ, Zhang L. Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(6):157-72.
26. Geifman-Holtzman O, Xiong Y, Holtzman EJ. Gadd45 in Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1360:101-8.
27. Li X, Wang Z, Liu G, Guo J. EIF3D promotes the progression of preeclampsia by inhibiting of MAPK/ERK1/2 pathway. *Reprod Toxicol.* 2021;105(1):166-74.
28. Gong RQ, Nuh AM, Cao HS, Ma M. Roles of exosomes-derived lncRNAs in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263(1):132-8.
29. Wang Z, Zhao G, Zeng M, Feng W, Liu J. Overview of extracellular vesicles in the pathogenesis of preeclampsia†. *Biology of Reproduction.* 2021;105(1):32-9.
30. Matsubara K, Matsubara Y, Uchikura Y, Takagi K, Yano A, Sugiyama T. HMGA1 Is a Potential Driver of Preeclampsia Pathogenesis by Interference with Extravillous Trophoblasts Invasion. *Biomolecules.* 2021;11(6):822.

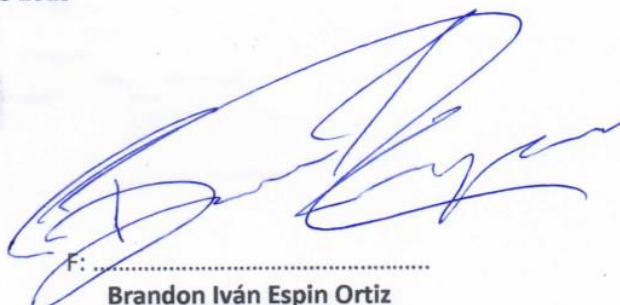
31. Pankiewicz K, Fijałkowska A, Issat T, Maciejewski TM. Insight into the Key Points of Preeclampsia Pathophysiology: Uterine Artery Remodeling and the Role of MicroRNAs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3132-46.
32. Nakashima A, Shima T, Tsuda S, Aoki A, Kawaguchi M, Furuta A, et al. Aggrephagy Deficiency in the Placenta: A New Pathogenesis of Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2432-45.
33. Wu H, Liu K, Zhang J. Excess fibronectin 1 participates in pathogenesis of preeclampsia by promoting apoptosis and autophagy in vascular endothelial cells. *Mol Hum Reprod.* 2021;27(6):1-12.
34. Michalczyk M, Celewicz A, Celewicz M, Woźniakowska-Gondek P, Rzepka R. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2020;2020(1):1-9.
35. Angeli F, Angeli E, Trapasso M, Verdecchia P. Pentraxin-3 and the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertens Res.* 2020;43(9):979-81.
36. Socha MW, Malinowski B, Puk O, Dubiel M, Wiciński M. The NLRP3 Inflammasome Role in the Pathogenesis of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia. *Cells.* 2020;9(7):1642-55.
37. Gatford KL, Andraweera PH, Roberts CT, Care AS. Animal Models of Preeclampsia. *Hypertension.* 2020;75(6):1363-81.
38. Asociacion Americana de Ginecologia. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-60.
39. Ababio G, Adu K, Abindau E, Narh G, Tetteh D, Botchway F, et al. Effects of factor v Leiden polymorphism on the pathogenesis and outcomes of preeclampsia. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):189.
40. Dymara W, Laskowska M. The Role of Nitric Oxide, ADMA, and Homocysteine in The Etiopathogenesis of Preeclampsia—Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2757.
41. Jia N, Li J. Role of Circular RNAs in Preeclampsia. *Dis Markers.* 2019;2019(1):1-5.
42. Dou Y, Lin B, Cheng H, Wang C, Zhao M, Zhang J, et al. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis. *Hypertension in Pregnancy.* 2019;38(2):65-72.
43. Moradi MT, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A. New insight into the role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(1):41-51.
44. Lv Y, Lu C, Ji X, Miao Z, Long W, Ding H, et al. Roles of microRNAs in preeclampsia. *J Cell Physiol.* 2019;234(2):1052-61.
45. Maaliki D, Issa K, Al Shehabi T, El-Yazbi A, Eid AH. The role of α 2-adrenergic receptors in hypertensive preeclampsia: A hypothesis. *Microcirculation.* 2019;26(1):1-8.

46. Yu L, Kuang LY, He F, Du LL, Li QL, Sun W, et al. The Role and Molecular Mechanism of Long Noncoding RNA-MEG3 in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Reprod Sci*. 2018;25(12):1619-28.
47. Bellos I, Karageorgiou V, Kapnias D, Karamanli KE, Siristatidis C. The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(6):1-21.
48. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36):1-7.
49. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;141(1):5-13.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

BRANDON IVAN ESPIN ORTIZ portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105564116**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**ACTUALIZACIÓN DE CONOCIMIENTO EN LA ETIOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **15 de noviembre de 2023**



F:

Brandon Iván Espin Ortiz
C.I. **0105564116**