

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### **Placentación anormal como causa de preeclampsia, un enfoque desde la inmunogenética**

### **Abnormal placentation as a cause of preeclampsia, an approach based on immunogenetics**

Enelis Reyes-Reyes<sup>1,2</sup>, Bertha de la Caridad Hernández-Almaguer<sup>1,2</sup>, Ronald Hernández-Torres<sup>3,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Las Tunas. <sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas. <sup>3</sup>Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Enelis Reyes-Reyes, correo electrónico: enelis@ltu.sld.cu.

Recibido: 3 de enero de 2018

Aprobado: 8 de febrero de 2018

#### **RESUMEN**

La preeclampsia es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo, es responsable de una casuística importante dentro de la morbilidad materna y fetal, se asocia con los nacimientos antes de las 35 semanas de gestación y su prevalencia a nivel mundial varía según los grupos étnicos de las diferentes poblaciones estudiadas. Desde la clínica se definen las variantes materna y placentaria, esta última, resultado de una placentación anormal. Para explicarla se acude a la inmunogenética como una de las teorías más consolidadas. Se realizó una revisión bibliográfica acerca de estas teorías, utilizando los servicios de la Biblioteca Virtual de Salud disponibles mediante la red Infomed, haciendo énfasis en los genes cuyos productos tienen un papel activo en la implantación anormal de la placenta, parte de la patogénesis de la enfermedad. Estos genes interactúan entre sí con el ambiente y determinan el grado de complejidad de la respuesta del sistema inmune en el proceso de placentación, etapa vital para el progreso normal del embarazo. La revisión permite una mejor comprensión de la preeclampsia, desde un enfoque inmunogenético y señala la importancia de los factores heredofamiliares, como riesgo a trabajar desde la etapa preconcepcional.

**Palabras clave:** PREECLAMPSIA; PLACENTACIÓN; GENES; INMUNOGENÉTICA.

**Descriptor:** COMPLICACIONES DEL EMBARAZO; PLACENTACIÓN; GENES; INMUNOGENÉTICA.

#### **SUMMARY**

Pre-eclampsia is one of the most frequent complications of pregnancy. It is responsible for a significant casuistry within maternal and fetal morbidity and mortality. It is associated with births before 35 weeks of gestation and its prevalence worldwide varies according to the ethnic groups of the different populations studied. From the clinic, the maternal and placental variants are defined, the latter resulting from abnormal placentation. To explain it, we turn to immunogenetics as one of the most solid theories. A literature review about these theories was carry out, using the services of the Virtual Health Library available through the Infomed network, emphasizing the genes whose products play an active role in the abnormal implantation of the placenta, part of the pathogenesis of the disease. These genes interact each other with the environment and determine the degree of complexity of the response of the immune system in the process of placentation, a vital stage to the normal progress of pregnancy. The review allows a better understanding of preeclampsia, from an immunogenetic approach and points out the importance of heredity-family factors as a risk to work from the preconceptional stage.

**Key words:** PREECLAMPSIA; PLACENTATION; GENES; IMMUNOGENETIC.

**Descriptor:** PREGNANCY COMPLICATIONS; PLACENTATION; GENES; INMUNOGENÉTICS.

Citar como: Reyes-Reyes E, Hernández-Almaguer Bd, Hernández-Torres R. Placentación anormal como causa de preeclampsia, un enfoque desde la inmunogenética. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018; 43(3). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1294>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas  
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas  
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo, es responsable de una casuística importante dentro de la morbimortalidad materna y fetal, se asocia con el 45 % de los nacimientos antes de las 35 semanas de gestación y se reporta a nivel mundial en el 2 al 8 % de las gestantes. (1)

En la preeclampsia se han observado variantes clínicas, estas son la materna y la placentaria; la placentación es el elemento que las hace diferentes. En la PE materna la placentación es normal, pero en una gestante con antecedentes de enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares) en la PE placentaria la placentación es anormal en una gestante sana. En la mayoría de las gestantes con PE se sobrelapan ambas variantes, una en mayor grado que la otra, siendo estas las dos extremos de una misma entidad patológica. La PE placentaria tiene una pobre perfusión placentaria, genera estrés oxidativo y liberación de factores trofoblásticos a la circulación materna, que inducen una respuesta inflamatoria y disfunción endotelial, mientras en la PE materna la respuesta inflamatoria es el proceso primario, involucra todos sus componentes circulatorios, incluyendo el endotelio. (2, 3)

Evidencias ineludibles caracterizan a la preeclampsia de un carácter complejo, dado por una multifactorialidad involucrada en su patogénesis; factores ambientales, interactuando con poligenes implicados y definiendo múltiples vías de desarrollo de esta importante entidad clínica que afecta la salud materno-fetal, han sido sugeridas; de ellos se derivan muchas teorías, propuestas para explicar su fisiopatología, dentro de ellas, la inmunogenética, que se consolida entre las principales, avalada por los grandes aportes realizados desde la genómica y la proteómica.

Entender la patogénesis inmunogenética de una placentación anormal, como causa de preeclampsia y el reconocimiento precoz de los factores de riesgos asociados, con tomas oportunas de medidas preventivas e intervencionistas de estos, desde la atención preconcepcional, indudablemente ayudará a transformar esta situación de salud desfavorable para la gestante y su feto.

Por otra parte, en Cuba, la salud materno-infantil es una de las principales prioridades del sistema de salud. Toda acción que se realice desde la atención primaria, tanto en la etapa preconcepcional con posibilidades de reversión de factores de riesgo modificables, así como en la etapa prenatal, con un seguimiento estricto de la embarazada y del recién nacido, llevados a cabo por los médicos y las enfermeras del plan del médico de la familia, apoyados por el grupo básico de trabajo (GBT), que involucra en primer lugar al obstetra y a todos los profesionales necesarios para garantizar el estado de salud óptimo del dúo madre-hijo, es un objetivo prioritario del sector. (4) Esto es logrado con profesionales altamente calificados y actualizados en

los avances de los conocimientos de las ciencias médicas.

Los continuos avances en la genética clínica suelen publicarse inicialmente en revistas especializadas, que no siempre son accedidas por otros especialistas. Esto, unido a la gran diversidad de literatura científica disponible, trae aparejado una dispersión de los conocimientos, en ello radica el problema que motivó la presente revisión. El informe elaborado puede servir como material docente de consulta, de utilidad para los profesionales de la salud, que tienen en su quehacer garantizar la calidad de la salud materno-infantil.

Para la elaboración de la revisión se utilizaron los servicios de la Biblioteca Virtual de Salud de Cuba, disponibles mediante la red Infomed. Se revisaron artículos originales y revisiones sistemáticas, en publicaciones académicas, sin limitación de ámbito geográfico y en los idiomas inglés y español. Específicamente, se accedió a: Ebsco, The Cochrane Library, PubMed, Hinari y SciELO. A través de ellas se utilizaron las bases de datos: MEDLINE, Academic Search Premier, MedicLatina y Scopus. Finalmente, se recopilaron 25 artículos sobre el tema, el 56 % de ellos fue publicado en un periodo menor de los últimos cinco años.

## DESARROLLO

Para que ocurra la placentación, o implantación de la placenta, tres importantes cambios suceden en el útero embarazado: primero, el endometrio es diferenciado en una densa matriz celular, conocida como decidua; segundo, la decidua y la capa inferior del miometrio son invadidas por las células fetales trofoblásticas; tercero, un subtipo de estas células, las citotrofoblásticas fetales vellosas (EVT), penetran los vasos maternos, las que alteran y remplazan el endotelio y parte de la capa muscular, conocido como remodelación de las arteriolas en espirales. De esta manera, la arteria uterina materna es transformada a un vaso de baja resistencia, debido a la destrucción de la capa muscular, lo cual lleva a un incremento del flujo materno a la placenta, que es esencial para el crecimiento fetal. (5)

En un embarazo normal el citotrofoblasto se diferencia en varias poblaciones, que van a regir el crecimiento y desarrollo del feto. Para invadir la decidua, el trofoblasto necesita conocer los componentes de la membrana de la decidua y de la matriz extracelular (MEC), entre ellas las moléculas de adhesión, conocidas como integrinas y caderinas, juegan un papel importante. Además, para controlar la invasión, el endometrio modifica la composición de la MEC, segrega el factor de crecimiento transformador (TGF alfa), las inhibidoras de las proteasas tisulares (IMPT) y hay una colonización en la decidua de células del sistema inmune como linfocitos, macrófagos y NKu (natural killer uterinas), que producen citoquinas para impedir la invasión trofoblástica. (1, 6)

Uno de los elementos considerados para explicar la placentación normal es que las células del

citotrofoblasto requieren de un ambiente hipóxico para facilitar su invasión, la concentración de oxígeno en el primer trimestre del embarazo es sólo del 3 % de O<sub>2</sub> ( $\pm 18$  mm Hg), es decir, la invasión citotrofoblástica es regulada por el gradiente de oxígeno entre la placenta y arterias maternas. (2)

En la preeclampsia con defecto de placentación existe una falla en la penetración inicial, con una inhibición total de la etapa donde se produce la penetración total de las arterias espirales, que debe suceder entre las 15 y 20 semanas de gestación. (1)

En la fisiopatología de la PE placentaria la invasión inadecuada desde el inicio del embarazo provoca una alteración de la resistencia de la circulación uteroplacentaria, que es detectado por un incremento de la resistencia de la arteria uterina. La persistencia de un estado de baja perfusión produce hipoxia placentaria, como consecuencia aparece un incremento en el estrés oxidativo, una respuesta inflamatoria sistémica, contribuyendo al desarrollo de la disfunción endotelial en una fase tardía de la enfermedad y responsable de las manifestaciones clínicas: hipertensión, proteinuria y edema.

Desde la inmunogenética se ha estudiado este fenómeno, primero por los mecanismos efectores inmunológicos involucrado en la patología (células NK uterinas (NKu), macrófagos, moléculas del HLA, citocinas y otros), segundo, por observarse una fuerte predisposición familiar, que se ha visto modificada según región geográfica, económica y grupos étnicos. Se plantea que el riesgo de desarrollar preeclampsia es 2,5 veces mayor en familiares de primer orden de mujeres afectadas, con 7,5 a 65 % de recurrencia y se considera que cada uno de los factores relacionados con la patología de esta enfermedad (isquemia uteroplacentaria, estrés oxidativo, inadaptabilidad inmune y alteración de placentación) tienen una base genética. (1)

Se han presentado, además, evidencias de participación de genes paternos en la patogénesis de la PE, al observarse un riesgo incrementado en embarazadas con parejas que tienen como antecedentes estar involucrado en embarazos complicados con una PE. Esto es especialmente importante desde la impronta genómica, resultante en los genes paternos involucrados en el control de la invasión de las células citotrofoblásticas y crecimiento placentario, mientras que los genes maternos inhiben este proceso y son responsables de la respuesta inmune adaptativa del embarazo.

Estudios en la primera década de este siglo XXI reportaron una evaluación de 190 genes, en una investigación tipo estudio control con 350 gestantes con PE y 600 controles, donde se detectaron seis genes con significancia relacionada a la PE, estos son: IGF1, IL4R, IGF2R, GNB3, CSF1 y THBS4, la mayoría con funciones dentro del sistema inmune. (7)

Otras investigaciones, más recientes, hacen referencia a nuevo grupo de genes, entre ellos los ERAP 1 y 2, TNFSF13B y genes polimórficos HLA-G; estos tres grupos de genes, en los cuales se

profundizará un poco más, han sido considerados responsables de una mala adaptación del sistema inmune.

Los ERAP 1 y 2 son genes que codifican para las aminopeptidasas 1 y 2 del retículo endoplásmico, respectivamente, enzimas necesarias en el transcurso de procesamiento y presentación antigénica; ellas logran que los péptidos obtenidos en el proteosoma maduren a epítopes, justamente los que van a ser reconocidos y presentados en el contexto de las moléculas HLA a los linfocitos del sistema inmune adaptativo.

Mientras el TNFSF13B es un miembro de la familia de ligando del factor de necrosis tumoral, este gen está localizado en el cromosoma 13q32-q34 y está implicado en la regulación de la respuesta inmune a las infecciones, enfermedad autoinmune e inflamación. En el tercer trimestre del embarazo la placenta humana expresa TNFSF13B en células de las vellosidades citotrofoblásticas y células mesenquimales del corion vellosos. El receptor de TNFSF13B está expresado en ambos tejidos. Se propone por la comunidad científica, dedicada al estudio del TNFSF13B, que éste debe modular al sistema inmune de la madre o al desarrollo del sistema inmune del feto a través de un efecto apoptótico; de hecho, investigadores encontraron variación genética del TNFSF13B relacionado con susceptibilidad al PE, pero con modificaciones según la procedencia geográfica de las gestantes estudiadas. Estos resultados sugieren que TNFSF13B debe contribuir a la adaptación inmunológica normal durante el embarazo y la presencia de variantes genéticas a la placentación anormal en algunas poblaciones. (2, 8)

Genes polimórficos HLA-G están localizados en la región cromosómica 6p21.3, codifican para un tipo de moléculas HLA tipo I; las HLA G se conocen por sus propiedades inmunosupresivas y estas características han sido implicadas en la modulación del sistema inmune. Esta molécula tiene como particularidad un bajo grado de polimorfismo y es capaz de inhibir la actividad del leucocito granuloso uterino grande contra células del trofoblasto en la superficie de separación materno fetal, por tanto, la ausencia de expresión HLA clásico y la presencia de HLA G en el citotrofoblasto invasor resultan importantes en la protección del trofoblasto del reconocimiento inmune materno; evita su destrucción por la respuesta inmune materna y previene la preeclampsia. Investigadores han encontrado que el polimorfismo HLA-G está asociado con abortos espontáneos y PE. (1, 2)

Por otro lado, se ha entregado importancia a otras moléculas HLA tipo I, las moléculas clásicas HLA C, pero perteneciente al feto y no a la madre, este rol está dado por un posible papel durante el embarazo, cuando la madre entra en contacto con el feto. Se ha demostrado que las células trofoblásticas vellosas expresan HLA C maternas y paternas, la interacción entre las moléculas HLA C y el receptor de las NKu del endometrio materno, inhiben la citotoxicidad de la NKu y modulan la producción de citoquinas y

factores de crecimiento por la NKu a favor del crecimiento trofoblástico, invasión del endometrio y remodelación vascular. (5)

Además de los genes descritos en una mala adaptación inmune, existe un grupo de genes que han sido implicados en funciones endoteliales y vasculares del embarazo, entre ellos los VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), estos genes codifican para factores angiogénicos, un producto liberado por células del sistema inmune, entre las que están las células NK uterinas. Estos factores angiogénicos son conocidos como una familia de siete miembros (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F y PlGF), el último corresponde al factor de crecimiento de placenta y destaca la expresión del VEGF-C en la misma. El receptor de los productos de estos genes es tirosin kinasa, el VEGFR-1 tiene una actividad kinasa más débil y modula el ciclo celular endotelial; el VEGFR-2 es más importante por ser su ligando, un inductor de mitogénesis y permeabilidad. El VEGFR-3 está en células endoteliales linfáticas, participa en la mitosis, migración, diferenciación y supervivencia celular. (9, 10)

De forma general, el VEGF juega un papel importante en la remodelación de las arteriolas espirales, un paso decisivo en la placentación; se conoce, además, que su síntesis es inducida por cambios hormonales e hipóxicos, que acompañan la etapa temprana de los cambios del útero grávido. El polimorfismo de los VEGF ha sido correlacionado con un riesgo incrementado a la PE y una desregulación entre esta molécula y su receptor; se ha reportado en pacientes con PE severa. (5)

Se conoce que existe un estrés oxidativo en la preeclampsia, por desequilibrio entre las sustancias oxidativas y antioxidantes a favor de las primeras. Este fenómeno es clave en la patogénesis de una placentación anormal y es importante su revisión en este trabajo. Así se encontró la formación de radicales libres de oxígeno, que pueden dar lugar a la peroxidación lipídica, con participación de las células del trofoblasto; esto lleva a la formación de prostaglandina H y de tromboxano TxA<sub>2</sub>, mediadores de la inflamación. Por otro lado, los radicales libres de oxígeno disminuyen la producción del óxido nítrico de las células endoteliales, ya que inhiben la sintetasa del óxido nítrico inducible de macrófagos. Los genes que codifican la enzima óxido nítrico sintetasa (eNOS) logran a partir de L-arginina como sustrato, la síntesis del óxido nítrico, que juega un papel vital en la regulación del tono del músculo liso del sistema vascular y, por tanto, en la perfusión de la placenta. (1, 2, 11)

El fracaso del proceso de placentación en sus etapas conlleva a la aparición de una isquemia uteroplacentaria, por la pérdida del sistema de baja resistencia que debe caracterizar el espacio intervilloso, de manera que se presenta hipoxia placentaria, con liberación de las citoquinas IL1, IL6 y factor de necrosis tumoral (FNT), las cuales penetran dentro de la circulación materna y ocasionan daño endotelial (en la placenta) y sistémico. Se produce

una disfunción endotelial, que altera la producción de mediadores vasoactivos, básicamente en el endotelio, y se pierde el equilibrio entre los factores relajantes y constrictores endoteliales con la aparición de la hipertensión arterial. Al respecto, las consecuencias serían vasoconstricción generalizada, hipoperfusión de órganos y coagulación intravascular. (6)

Otros polimorfismos genéticos han sido evaluados y asociados a la PE, pero no precisamente con la placentación anormal, sino con la regulación de la cascada de evento, que se deriva de la hipoperfusión placentaria, daño endotelial, respuesta inflamatoria y otras asociadas con las enfermedades crónicas de una gestante con PE y placentación normal, por eso no han quedado incluidos en esta revisión. (12-16)

De forma general, los trabajos de asociación entre diversos polimorfismos genéticos y la preeclampsia son múltiples y arrojan resultados diversos al realizarse en diferentes poblaciones, lo que sugiere que existe relación entre los polimorfismos y los grupos étnicos de las diferentes poblaciones estudiadas. (17-19)

Todos estos hallazgos presentados indican que la PE, además de ser multifactorial, es poligénica, donde factores maternos y fetales convergen como resultado de un riesgo multicomponente, un simple factor no es capaz de determinar la enfermedad, varios de ellos se necesitan para el desarrollo de la misma.

Además, nuevas perspectivas jerarquizan a los fenómenos epigenéticos en la patogénesis de la PE, este sería el eslabón entre los factores ambientales y los genéticos. A la epigenética se le adjudica un papel clave en el desarrollo y registro de señales del medio ambiente, a través del fenómeno conocido como programación fetal. Recientemente se ha informado de diferentes patrones de expresión de micro ARN en la placenta de embarazos patológicos, estos pequeños no codificantes participan en todos los procesos celulares fundamentales como: la diferenciación celular, la proliferación /crecimiento, la apoptosis, la angiogénesis, inflamación, señalización redox y otras funciones de las células endoteliales. Las investigaciones han demostrado que su alteración ante PE interviene de manera importante a través de la influencia sobre genes específicos con diversas funciones conocidas, por lo que poseen un papel crítico en este sentido. (20)

Es un hecho que, desde estas consideraciones, en la etapa preconcepcional se debe dar valor en la prevención de esta entidad a los antecedentes familiares; además, el dominio, tanto de genes como de mediadores inmunes involucrados en la patogénesis, hace que estos se conviertan en dianas futuras, como biomarcadores genómicos, o proteómicos, para el diagnóstico precoz de la PE. (1, 10, 21-25)

**CONCLUSIONES**

Se realizó la revisión bibliográfica, centrada en la preeclampsia placentaria desde un enfoque inmunogenético. En los hallazgos referidos en la revisión se sugiere que la preeclampsia placentaria, además de ser multifactorial, es poligénica. Los

factores maternos y fetales convergen que, dando como resultado un riesgo multicomponente, un simple factor no es capaz de determinar la enfermedad. Se enfatiza en la importancia de tener presente los factores heredofamiliares desde la etapa preconcepcional.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Nápoles Méndez D. Actualización sobre las bases fisiopatológicas de la preeclampsia. MEDISAN [revista en internet]. 2015, Ago [citado 10 de diciembre 2017]; 19(8): 1020-1042. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/410>.
2. Valenzuela FJ, Pérez-Sepúlveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. Journal of Pregnancy [revista en internet]. 2012 [citado 10 de diciembre 2017]; 2012(2012): 8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/63273>.
3. Castellano-Castellano Y y colaboradores. Preeclampsia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Estudio de casos y controles. MEDUNAB [revista en internet]. 2014 [citado 10 de diciembre 2017]; 17(1): 23-29. Disponible en: <http://revistas.unab.edu.co/index.php?journal=medunab&page=article&o>.
4. Martínez Rodríguez IM, Rodríguez Bertheau A, Macías Gelabert A, Vásquez Ortiz D. Influencia del programa materno-infantil sobre la salud de la embarazada y el lactante en el Policlínico "Salvador Allende". Rev Cubana Hig Epidemiol [revista en internet]. 2014 [citado 10 de diciembre 2017]; 52(3): 364-371. Disponible en: [http://www.redalyc.org/pdf/2232/Resumenes/Abstract\\_223240764009\\_2.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/2232/Resumenes/Abstract_223240764009_2.pdf).
5. Martínez-Varea A, Pellicer B, Perales-Marín A, Pellicer A. Relationship between Maternal Immunological Response during Pregnancy and Onset of Preeclampsia. Journal of Immunology Research [revista en internet]. 2014 [citado 10 de diciembre 2017]; 2014(2014): 15. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2014/210241/cta/>. Doi:10.1155/2014/210241.
6. Pacheco Romero J. Del editor sobre las guías de hipertensión en el embarazo del ACOG. Rev Peruana Ginecol. Obstet [revista en internet]. 2013 [citado 10 de diciembre 2017]; 59(4). Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/58/53>.
7. Goddard G, Tromp G, Romero R, Olson JM, Lu Q, Xu Z, et al. Candidate-gene association study of mothers with pre-eclampsia, and their infants, analyzing 775 SNPs in 190 genes. Human heredity [revista en internet]. 2007 [citado 10 de diciembre 2017]; 63(1): 1-16. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/97926>.
8. Fenstad MH, Johnson MP, Roten LT, Aas PA, Forsmo S, Klepper K, et al. Genetic and molecular functional characterization of variants within TNFSF13B, a positional candidate preeclampsia susceptibility gene on 13q. PLoS One [revista en internet]. 2010 [citado 10 de diciembre 2017]; 5(9): e12993. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0012993>.
9. Kleinrouweler CE, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, Van der Post JA, Von Dadelszen, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. The British Journal of Obstetrics and Gynaecology [revista en internet]. 2012 [citado 10 de diciembre 2017]; 119(7): 778-787. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2012.03311.x/full>.
10. Pacora-Portella P. El origen de la preeclampsia y la eclampsia: la placentación. Rev Per Ginecol Obstet. [revista en internet]. 2006 [citado 10 de diciembre 2017]; 52(4): 202-212. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol52\\_n4/pdf/A03V52N4.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol52_n4/pdf/A03V52N4.pdf).
11. Sandrim VC, Palei AC, Sertorio JT, Cavalli RC, Duarte G, Tanus-Santos JE. Effects of eNOS polymorphisms on nitric oxide formation in healthy pregnancy and in pre-eclampsia. Mol Hum Reprod [revista en internet]. 2010 [citado 10 de diciembre 2017]; 16(7): 506-510. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457799>.
12. Jiménez Cotes E, Martínez Sánchez L, Vargas Grisales N, Agudelo Vélez C, Ortiz Trujillo I. Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica. Rev. chil. obstet. ginecol [revista en internet]. 2013 [citado 10 de diciembre 2017]; 78(2): 148-153. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262013000200014>.
13. Vigil De Gracia P, Suárez Rojas J, Ramos E, Reyes O, Collantes J, Quintero A, et al. Incidence of eclampsia with Hellp syndrome and associated mortality in Latin America. Int J Gynaecol Obstet [revista en internet]. 2015 [citado 18 de diciembre 2017]; 129(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25687238>.

14. Zhou GA, Dekker GA, Lumbers ER, Lee SY, Thompson SD, McCowan LM E, et al. The association of AGT2R polymorphisms with preeclampsia and uterine artery bilateral notching is modulated by maternal BMI. *Placenta* [revista en internet]. 2012 [citado de 18 diciembre 2017]; 34(1): 75-81. Disponible en: [http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004\(12\)00391-8/abstract](http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004(12)00391-8/abstract).
15. Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH M, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, et al. Genetic variants in preeclampsia: a meta-analysis. *Human Reproduction Update* [revista en internet]. 2013 [citado 18 de diciembre 2017]; 19(3): 289-303. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article-abstract/19/3/289/727218>.
16. Williams P J, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [revista en internet]. 2011 [citado 18 de diciembre 2017]; 25(4): 405-17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693411000459>.
17. Alzate A, Herrera R, Pineda L. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in a cohort. *Colombia Médica* [revista en internet]. 2015 [citado 18 de diciembre 2017]; 46(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007>.
18. Valencia Villalvazo E, Cetina T C, Hernández LB L, Vázquez RM C, Cetina P C. Avances de la genética de la preeclampsia. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* [revista en internet]. 2011 [citado 18 de diciembre 2017]; 16(3): 163-168. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2011/rmq113g.pdf>.
19. Aggarwal S, Dimri N, Tandon I, Agarwal S. Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphisms. *J Obstet Gynaecol Res* [revista en internet]. 2011 [citado 18 de diciembre 2017]; 37(10): 1335-1341. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01523.x>.
20. Pérez de Villa Amil Álvarez A, Prieto Clavero E, Hernández Placia R. Preeclampsia grave: características y consecuencias. *Rev. Finlay* [revista en internet]. 2015 [citado 27 de diciembre 2017]; 5(2): 118-129. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/354>.
21. Suárez González JA, Gutiérrez Machado M, Cairo González V, Marín Tápanes Y, Rodríguez Roelo L, Veitía Muñoz M. Preeclampsia anterior como factor de riesgo en el embarazo actual. *Rev Cubana Ginecol Obstet* [revista en internet]. 2014 [citado 18 de diciembre 2017]; 40(4):368-77. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2014/cog144c.pdf>.
22. Herraiz García I, López Jiménez AE, Gómez Arriaga PI, Escribano Abad D, Galindo Izquierdo A. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PlGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagn Prenat* [revista en internet]. 2011 [citado 18 de diciembre 2017]; 22(2): 32-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173412711000035>.
23. Lacunza Paredes RO, Pacheco Romero J. Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. *Rev Peru Ginecol Obstet* [revista en internet]. 2014 [citado 18 de diciembre 2017]; 60(4). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/3234/323436191011/>.
24. Nápoles Méndez D. Algunos marcadores de la proteómica en medicina materno fetal. *Rev Cubana Obstet Gineco* [revista en internet]. 2013 [citado 18 de diciembre 2017]; 39(2) Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol39\\_2\\_13/gin16213.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol39_2_13/gin16213.htm).
25. Noroña Calvachi CD. Preeclampsia: la Era de los Marcadores Bioquímicos. *Rev Cient Cienc Méd* [revista en internet]. 2014 [citado 18 de diciembre 2017]; 17(2): 32-38. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/4260/426041229008.pdf>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.