



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

# **IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE MICROARN PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA: IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA ENFERMERA**

**Maria Rosselló Sánchez**

**Grado de Enfermería**

**Facultad de Enfermería y Fisioterapia**

**Año Académico 2022-2023**

# **IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE MICROARN PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA: IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA ENFERMERA**

**Maria Rosselló Sánchez**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Facultad de Enfermería**

**Universidad de les Illes Balears**

**Año Académico 2022-2023**

Palabras clave del trabajo:

Preeclampsia, microARNs, diagnóstico precoz.

*Nombre Tutor/Tutora del Trabajo: Margalida Miró Bonet*

## RESUMEN

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica específica del embarazo padecida por entre un 2-10% de las gestantes a nivel mundial para la que aún no se conoce una cura. Actualmente, y pese a los avances en investigación con respecto a su fisiopatología, no se ha identificado un biomarcador eficaz para su diagnóstico, lo que impide el inicio de un tratamiento profiláctico que evite la progresión de la enfermedad. Recientemente ha crecido el interés por la eficacia del análisis de microARNs implicados en el proceso de placentación, pues su análisis permitiría diagnosticar de forma precoz la preeclampsia.

El objetivo general de esta revisión es explorar la efectividad del análisis de microARNs circulantes para el diagnóstico precoz de la preeclampsia. Esta revisión se ha llevado a cabo mediante la búsqueda en las bases de datos EBSCOhost, PubMed, CINAHL y Cochrane mediante descriptores DeCS y MeSH. Finalmente se han incluido 20 artículos evaluados con la escala SIGN.

Esta revisión concluye que la identificación de determinados microARNs a nivel sérico permite el diagnóstico precoz de la enfermedad. Pese a ello, la información acerca de este fenómeno es limitada y los resultados obtenidos presentan una gran variabilidad. Por esta razón se necesitan más estudios prospectivos para la identificación de microARNs con mayor potencial diagnóstico. Los resultados evidencian la necesidad de un cambio a nivel protocolario en el cribado de la enfermedad, siendo las tasas de detección de los modelos actuales deficitarias, lo que supone un aumento de la morbilidad materna y perinatal.

Palabras clave: preeclampsia, microARNs, diagnóstico precoz.

## RESUM

La preeclàmpsia és una malaltia multisistèmica específica de l'embaràs patida entre un 2-10% de les gestants a nivell mundial per a la qual encara no se'n coneix una cura. Actualment, i malgrat els avenços en recerca pel que fa a la seva fisiopatologia, no s'ha identificat un biomarcador eficaç per diagnosticar-la, cosa que impedeix l'inici d'un tractament profilàctic que eviti la progressió de la malaltia. Recentment ha crescut l'interès per l'eficàcia de l'anàlisi de microARNs implicats en el procés de placentació, ja que la seva anàlisi permetria diagnosticar de manera precoç la preeclàmpsia.

L'objectiu general d'aquesta revisió és explorar l'efectivitat de l'anàlisi de microARN circulants pel diagnòstic precoç de la preeclàmpsia. Aquesta revisió s'ha dut a terme mitjançant la cerca a les bases de dades EBSCOhost, PubMed, CINAHL i Cochrane mitjançant descriptors DeCS i MeSH. Finalment s'han inclòs 20 articles avaluats amb l'escala SIGN.

Aquesta revisió conclou que la identificació de determinats microARNs a nivell sèric permet el diagnòstic precoç de la malaltia. Tot i així, la informació sobre aquest fenomen és limitada i els resultats obtinguts presenten una gran variabilitat. Per aquesta raó es necessiten més estudis prospectius per a la identificació de microARNs amb més potencial diagnòstic. Els resultats evidencien la necessitat d'un canvi a nivell protocol·lari en el cribatge de la malaltia, sent les taxes de detecció dels models actuals deficitàries, fet que suposa un augment de la morbimortalitat materna i perinatal.

Paraules clau: preeclàmpsia, microARNs, diagnòstic precoç.

## ABSTRACT

Preeclampsia is a pregnancy-specific multisystemic disease suffered by 2-10% of pregnant women worldwide for which there is still no known cure. Currently, despite advances in research into its pathophysiology, no effective biomarker for its diagnosis has been identified, which prevents the initiation of prophylactic treatment to prevent disease progression. Recently, there has been growing interest in the efficacy of the analysis of microRNAs involved in the placentation process, since their analysis would allow early diagnosis of preeclampsia.

The overall objective of this review is to explore the effectiveness of the analysis of circulating microRNAs for the early diagnosis of preeclampsia. This review has been carried out by searching EBSCOhost, PubMed, CINAHL and Cochrane databases using DeCS and MeSH descriptors. Finally, 20 articles evaluated with the SIGN scale were included.

This review concludes that the identification of certain microRNAs at serum level allows early diagnosis of the disease. However, information about this phenomenon is limited and the results obtained show great variability. For this reason, more prospective studies are needed to identify microRNAs with greater diagnostic potential. The results show the need for a change at the protocol level in the screening of the disease, being the detection rates of the current models deficient, which means an increase in maternal and perinatal morbidity and mortality.

Key words: preeclampsia, microRNAs, early diagnosis.

## ÍNDICE

Resumen .....	3
Índice .....	6
1. Introducción .....	7
2. Objetivos .....	11
3. Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	11
4. Resultados de la búsqueda bibliográfica .....	12
5. Discusión .....	17
a. Comparar la sensibilidad y especificidad entre los biomarcadores predictivos clásicos y las moléculas de microARN .....	17
b. Describir los beneficios del diagnóstico y tratamiento precoz de la preeclampsia .....	12
6. Conclusiones .....	24
7. Bibliografía .....	28
8. Anexos .....	31
a. Anexo 1. Tabla de síntesis de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica .....	31
b. Anexo 2. Ficha técnica de soporte a las revisiones bibliográficas .....	41
c. Anexo 3. Valoración según relevancia en la pregunta de investigación (Likert) .....	109
d. Anexo 4. Nivel de evidencia para el análisis cuantitativo (SIGN) .....	110
e. Anexo 5. Grado de recomendación para estudios de análisis cuantitativo (SIGN) .....	110

## 1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica padecida en entre un 2% - 10% de las gestaciones a nivel mundial y que se encuentra entre las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal, especialmente cuando esta se establece de forma temprana. (1, 2).

Esta se define como un síndrome que consiste en la hipertensión arterial de nueva aparición tras las 20SG asociada a al menos uno de los siguientes:

- Proteinuria (> 300mg en 24h) o cociente proteína/creatinina > o igual a 0,30mg/dl.
- Disfunción orgánica materna o analítica, con signos y síntomas clínicos como alteraciones neurológicas (pródromos de eclampsia), dolor en el hipocondrio derecho u oliguria (< 500ml/día); y/o signos analíticos como creatinina > o igual a 1mg/dl, trombocitopenia, hemólisis o CID.
- Disfunción uteroplacentaria: crecimiento intrauterino restringido, peso fetal estimado < 10p y/o aumento de la resistencia en las arterias uterinas (1, 2).

La preeclampsia se clasifica según su gravedad y según su momento de inicio. La PE (preeclampsia) de inicio temprano se desarrolla antes de las 34 semanas de gestación, mientras que la de inicio tardío se manifiesta tras las 34 semanas (2). Estos subtipos de PE se deben a mecanismos fisiopatológicos diferentes, pues la PE de inicio temprano se explica por una placentación deficitaria y una alteración en la remodelación de las arterias espirales, mientras que la PE de inicio tardío parece ser el resultado de un desequilibrio entre las demandas metabólicas del feto y el aporte materno para suplirlas. Ambas categorías se engloban bajo el término preeclampsia pretérmino, pues existe la posibilidad de desarrollar preeclampsia tras el parto y el alumbramiento (preeclampsia posparto), aunque esta es menos frecuente.

En relación con la clasificación según la gravedad de la patología, son signos de PE leve la presión arterial sistólica mayor a 140mmHg y la diastólica mayor a 90mmHg, y la proteinuria en 24h mayor a 300mg. Por el contrario, presiones sistólicas mayores o iguales a 160mmHg y diastólicas mayores o iguales a 110mmHg, proteinuria en 24h mayor a 300mg, y alteraciones a nivel analítico o pródromos de eclampsia, se consideran signos de PE severa.

Es necesario subrayar que aproximadamente el 75% de los casos de PE son casos leves, así como de inicio tardío (solo el 10% de los casos son de PE temprano), mostrándose los primeros signos de aparición de la PE entre el segundo y el tercer trimestre (1).

Pese a que la patogénesis de la enfermedad no se conoce por completo, la teoría más aceptada es la de su desarrollo dividido en dos fases. Dicho modelo del desarrollo de la enfermedad es descrito por Redman en 1991; previamente, la PE había sido considerada únicamente como un trastorno hipertensivo, pues las manifestaciones secundarias a la enfermedad, la proteinuria y la hipertensión de nueva aparición, habían sido erróneamente clasificadas como manifestaciones primarias (3).

La primera fase de la enfermedad se caracteriza por una implantación placentaria anormal debida a una invasión trofoblástica superficial. Durante el embarazo normal, las arterias espirales, ramificaciones de la arteria uterina, se convierten en vasos de baja resistencia, menos sensibles a las sustancias constrictoras, para asegurar una correcta perfusión y nutrición placentaria (4). En la PE, la remodelación de las arterias espirales se ve alterada, viendo estas su diámetro reducido, lo que supone que estas presenten una mayor predisposición a la aterosclerosis. La disminución del flujo sanguíneo placentario produce isquemia placentaria por hipoperfusión, que sumada al estrés oxidativo en el espacio intravascular provocan una disfunción endotelial y un desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos (segunda fase) que deriva en la liberación de factores de necrosis y apoptosis celular (2-4).

Como ya hemos mencionado, el fracaso del proceso de placentación en sus dos etapas produce una disfunción endotelial que altera los factores vasoactivos. La liberación excesiva de factores antiangiogénicos como TNF- $\alpha$ , sFLT-1 y sEng provoca un desequilibrio entre los factores relajantes y constrictores endoteliales, lo que deriva en un aumento de la tensión arterial, signo característico de la enfermedad. Además, la disfunción endotelial produce una hipoperfusión y vasoconstricción generalizada, por lo que es la responsable de la alteración del endotelio cerebral que induce a trastornos neurológicos refractarios como la eclampsia, fase avanzada de la enfermedad (4). En el feto, la isquemia placentaria crónica puede provocar retraso del crecimiento fetal, crecimiento intrauterino restringido y muerte intrauterina o perinatal.

La incidencia de la PE se encuentra en continuo aumento dado el incremento global de la edad materna, las técnicas de reproducción asistida y comorbilidades médicas que

predisponen a su desarrollo como la obesidad, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad renal (1).

Actualmente se apuesta por la combinación de factores maternos de riesgo, factores biofísicos y bioquímicos para el cribado de PE en el primer trimestre, siendo los ítems analizados la historia materna y factores de riesgo, la presión arterial media (PAM) y el Índice de Pulsatilidad de las Arterias Uterinas (IPAUt) como factores biofísicos, y los niveles de tirosina quinasa 1 soluble similar al FMS (sFlt-1), factor de crecimiento placentario (PIGF), el ratio entre ambos (sFlt-1/PIGF), y de proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) como biomarcadores químicos.

Entre los factores de riesgo maternos, encontramos la edad materna superior a 40 años, el IMC > 35kg/m<sup>2</sup>, historia familiar de PE, gestaciones múltiples, anomalías congénitas, infecciones urinarias, HTA crónica, DM, lupus eritematoso sistémico (LES), patología renal previa y trastorno hipertensivo en embarazos anteriores como factores de riesgo. Pese a que es importante tener conciencia de estos antecedentes, los factores de riesgo maternos no son efectivos para la predicción de PE por ellos mismos (1,4).

Diversos factores relacionados con la fisiopatología de la enfermedad son medibles en la sangre materna, y por tanto, han sido evaluados para conocer su potencial como biomarcadores para la predicción y diagnóstico de la enfermedad. Entre estos se incluyen marcadores séricos, placentarios, inflamatorios y marcadores de estrés oxidativo, siendo PAPP-A y el ratio sFlt-1/PIGF los biomarcadores de elección por su mayor potencial predictivo y por su facilidad de implementación en las pruebas de screening al ser biomarcadores ya utilizados para la detección de otras patologías, como la presencia de aneuploidías cromosómicas fetales (5,6).

La PAPP-A es una glicoproteína cuya concentración en el plasma materno aumenta a lo largo de la gestación. Se ha descrito que en fetos sin alteraciones cromosómicas, niveles bajos de PAPP-A en la sangre materna se relacionan con un aumento del riesgo de desarrollo de PE, y por ende, con fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) y partos prematuros. Pese a que su capacidad diagnóstica es del 10-20% si se analiza de forma aislada, su combinación con la ecografía Doppler de las arterias uterinas aumenta su tasa de predicción a un 70%, con una tasa de falsos positivos de un 5%.

El desequilibrio entre factores angiogénicos y anti angiogénicos es uno de los principales predictores de desarrollo de PE. Niveles elevados de sFlt-1, la reducción del PIGF y el

aumento del ratio entre ambos (sFlt-1/PIGF) han sido reportados en mujeres que posteriormente han desarrollado PE. Pese a que el ratio sFlt-1/PIGF es de gran utilidad clínica para el despistaje de la PE, pues valores de sFlt-1/PIGF  $< 38$  indican un valor predictivo negativo de desarrollo de PE de entre el 94-99% en las 8 semanas posteriores, su uso en el diagnóstico de la enfermedad no se soporta por una evidencia tan clara dado su bajo valor predictivo positivo, siendo la probabilidad de desarrollo de PE si el ratio sFlt-1/PIGF  $> 38$  del 63,2%. Además, ni el análisis de sFlt-1 ni de el ratio sFlt-1/PIGF son útiles para la detección precoz de la PE, (6) razón por la que no existe un consenso global acerca de su uso en el manejo de pacientes con sospecha de preeclampsia (1).

A pesar de que la investigación acerca de la patogénesis de la PE ha demostrado que el desequilibrio de factores moleculares como el PIGF y la PAPP-A se relaciona con su desarrollo, no se ha identificado ningún biomarcador idóneo ni exclusivo para el diagnóstico de la preeclampsia, lo que refleja la naturaleza heterogénea de la enfermedad (6). Recientemente ha aumentado el interés por conocer los mecanismos epigenéticos del desarrollo y diferenciación de tejidos, incluyendo el mecanismo de acción de los ARN no codificantes, moléculas implicadas en varios cambios fisiológicos producidos en la placenta como la invasión trofoblástica, la proliferación celular y la función endotelial (7).

Los microARNs (ARN no codificantes de cadena corta) juegan un importante rol en la regulación génica, y se caracterizan por su gran estabilidad y larga vida en suero, plasma y orina. Estas propiedades los han señalado como potenciales biomarcadores para el diagnóstico de la preeclampsia, pues además de ser liberados al plasma por las células trofoblásticas y relacionarse con la edad gestacional y desarrollo placentario anormal en la PE, pueden obtenerse mediante técnicas de muestreo no invasivas.

Dado que la preeclampsia se trata de una de las principales complicaciones del embarazo en las gestantes a nivel mundial, para la que actualmente no existe un diagnóstico ni un tratamiento adecuado, y al ser las enfermeras, más específicamente las matronas, las profesionales implicadas de primera mano en la atención a la mujer gestante en todas sus fases, se decide llevar a cabo esta revisión indagando acerca de la fisiopatología de la enfermedad y los nuevos métodos diagnósticos para la misma, con el objetivo de poder aplicar este conocimiento a la mejora del cribado y tratamiento de la PE, así como en la educación sanitaria acerca de la enfermedad para conseguir, en un futuro, reducir su incidencia en la población mediante una mejora en su prevención primaria.

## 2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es explorar la efectividad del análisis de microARN circulante en la sangre materna para el diagnóstico precoz de la preeclampsia.

A nivel específico se establecen los siguientes objetivos:

- Objetivo específico 1: Comparar la sensibilidad y especificidad entre los marcadores bioquímicos predictivos clásicos y las moléculas de microARN.
- Objetivo específico 2: Describir los beneficios del diagnóstico y tratamiento precoz de la preeclampsia.

## 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Con el propósito de responder a la pregunta de investigación y a los objetivos previamente definidos, se lleva a cabo una revisión bibliográfica sobre el potencial diagnóstico de los microARNs para la preeclampsia durante los meses de noviembre y diciembre de 2022 y enero de 2023. Dicha búsqueda comprende artículos publicados entre enero de 2012 y diciembre de 2022, y se realiza a través del metabuscador EBSCOhost, las bases de datos internacionales PubMed y CINAHL, y Cochrane, como plataforma de revisiones sistemáticas.

Para llevar a cabo la búsqueda de manera adecuada, se definen las palabras clave de la pregunta PICO, y se traducen de lenguaje natural a lenguaje documental haciendo uso de Descriptores en Ciencias de Salud (DeCs) y Medical Subjects Headings (Mesh) para así convertir las palabras clave los siguientes descriptores:

	<b>DeCs</b>	<b>Mesh</b>
<b>Descriptores primarios</b>	Preeclampsia MicroARNs	Pre-Eclampsia MicroRNAs
<b>Descriptores secundarios</b>	Diagnóstico precoz Terapéutica Prevención de enfermedades	Early diagnosis Therapeutics Disease prevention

Con la intención de responder al objetivo específico nº 2 “Describir los beneficios del diagnóstico y tratamiento precoz de la preeclampsia”, se incluye, además del descriptor secundario “early diagnosis”, los descriptores “therapeutics” y “disease prevention” que permiten reconducir la búsqueda bibliográfica y obtener así artículos que permitan dar respuesta a dicho objetivo.

Estos descriptores se unieron a través de los operadores booleanos “AND” y “OR”. En el primer nivel de combinación booleana, se opta por la siguiente combinación de los descriptores primarios: (Pre-Eclampsia) AND (MicroRNAs). En el segundo nivel de búsqueda, se utiliza la siguiente combinación: (Pre-Eclampsia) AND (MicroRNAs) AND (Early diagnosis).

Con el fin de acotar la búsqueda, se hace uso de los siguientes límites: artículos publicados en los últimos diez años (2012-2022) y publicaciones en inglés, castellano, catalán y portugués. Los criterios de inclusión definidos para la realización de la búsqueda son los siguientes:

- Estudios realizados exclusivamente en humanos, artículos redactados en inglés, castellano, catalán y portugués.

Los criterios de exclusión contemplaron:

- Estudios duplicados en las bases de datos utilizadas para la búsqueda bibliográfica, artículos que presentaran resultados nulos, artículos que tras su lectura completa no aportaran información acerca de los objetivos a tratar, artículos que pese a cumplir con los criterios de inclusión no aportaran información relacionada con la temática, artículos en que se analizaran de forma conjunta a la preeclampsia otras comorbilidades.

#### **4. RESULTADOS**

Tras establecer la pregunta de investigación, los objetivos de la revisión y los descriptores y sus combinaciones mediante operadores booleanos, se procede a la realización de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos mencionadas anteriormente, finalizando la búsqueda inicial con una suma total de 2467 artículos. Tras filtrar los resultados con los límites mencionados anteriormente, el resultado desciende a un total de 2294 distribuidos

entre las bases de datos. Seguidamente, se procede a descartar los artículos cuya publicación está repetida en las bases de datos ( $n = 107$ ), quedando un total de 2187 artículos. Tras llevar a cabo la lectura del título y del resumen se descartan 2128 artículos, cumpliendo 59 artículos con los criterios de inclusión. Finalmente, se lleva a cabo la lectura completa de los 59 artículos, de los cuales 20 se incluyen en la revisión.

En la Figura 1 se sintetiza el proceso de búsqueda y la selección de los artículos que finalmente se incluyen en la revisión bibliográfica.

En la Tabla 1 se muestra el proceso de estrategia de búsqueda bibliográfica y los resultados de las bases de datos de forma esquematizada.

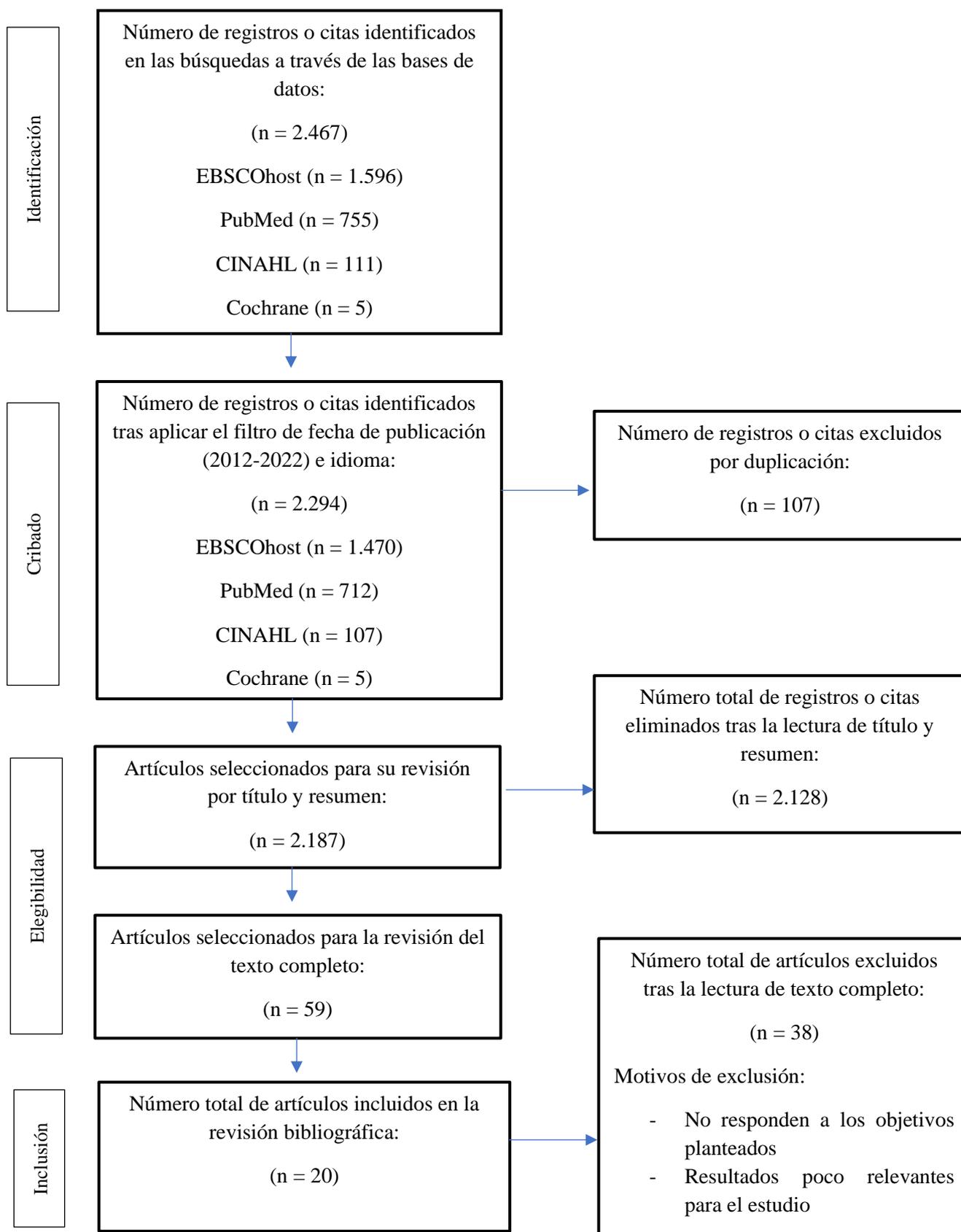


Figura 1. Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión bibliográfica. Fuente de elaboración propia.

Tabla 1. Resumen de estrategia de búsqueda y resultados. Fuente de elaboración propia.

<b>Bases de datos</b>	<b>Nivel de búsqueda</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Nº de resultados</b>	<b>Nº de resultados tras filtro</b>	<b>Nº de artículos lectura título-resumen</b>	<b>Nº de artículos tras lectura completa</b>	<b>Nº de artículos incluidos en la revisión</b>
EBSCOhost	1r Nivel	“Pre-eclampsia” AND “microRNAs”	1405	1302	9	5	4
	2º Nivel	“Pre-eclampsia” AND “microRNAs” AND “Early diagnosis” AND (“therapeutics” OR “disease prevention”)	191	168	8	4	2
PubMed	1r Nivel	“Pre-eclampsia” AND “microRNAs”	739	696	17	13	8
	2º Nivel	“Pre-eclampsia” AND “microRNAs” AND “Early diagnosis” AND (“therapeutics” OR “disease prevention”)	16	16	15	13	3
CINAHL	1r Nivel	“Pre-eclampsia” AND “microRNAs”	111	107	9	4	3
	2º Nivel	“Pre-eclampsia” AND “microRNAs” AND “Early diagnosis” AND (“therapeutics” OR “disease prevention”)	0	0	0	0	0
Cochrane	1r Nivel	“Pre-eclampsia” AND “microRNAs”	5	5	1	1	0
	2º Nivel	“Pre-eclampsia” AND “microRNAs” AND “Early diagnosis” AND (“therapeutics” OR “disease prevention”)	0	0	0	0	0
Número total de artículos seleccionados							20

En relación con la tipología de los estudios incluidos en esta revisión, conformada a partir de 20 artículos, encontramos:

- 13 estudios observacionales analíticos (4 estudios de cohortes, 8 estudios de control de casos, 1 estudio observacional prospectivo)
- 3 estudios experimentales (2 estudio preclínico, 1 ensayo clínico aleatorizado doble ciego)
- 4 revisiones bibliográficas.

Además de estos 20 estudios, localizados mediante los metabuscadores anteriormente mencionados, se incluyen 5 artículos más para completar la redacción de la introducción y la conclusión del trabajo.

La procedencia de los artículos incluidos difiere: se incluyen artículos realizados en, EE. UU., China, Japón, Tailandia, Egipto, Irán, Israel, Australia, Noruega, Reino Unido, República Checa, Países Bajos, Grecia, Bélgica y España, todos ellos redactados en inglés, a excepción de dos guías de práctica clínica, ambas realizadas en España (1 en español y 1 en catalán).

Tras la lectura exhaustiva de los artículos incluidos en la revisión, se lleva a cabo una síntesis de estos mediante la cumplimentación de una ficha técnica en que se exponen las ideas generales planteadas en los apartados de introducción, metodología, resultados, discusión y conclusiones, otorgándoles una puntuación de la Escala Likert en referencia a su relevancia para con esta revisión (Anexo 3).

La Tabla 2 (Anexo 1) sintetiza los artículos incluidos en el estudio y sus características principales: año de publicación del estudio, autor principal, lugar de realización del estudio, fecha de recolección de los datos, inclusión de casos, sujetos a estudio, fuentes de datos, tamaño muestral, nivel de evidencia y grado de recomendación (Escala SIGN, Anexos 4-5).

## 5. DISCUSIÓN

Los artículos incluidos en el presente trabajo coinciden en que la identificación de determinados microARNs a nivel sérico permitiría el diagnóstico precoz de la enfermedad, pues se ha observado una alteración en la expresión de dichos microARNs en las mujeres que posteriormente desarrollarían preeclampsia. Sin embargo, la información actual acerca de este fenómeno es limitada, y los resultados obtenidos presentan una gran variabilidad, lo que no ha permitido por el momento la identificación de un indicador predictivo universalmente aceptado. Es por esta razón que es necesaria la realización de más estudios de cohortes prospectivos, con una metodología estandarizada y mayores muestras poblacionales que permitan la validación de pruebas diagnósticas fiables para el diagnóstico precoz de preeclampsia (4-10).

### 5.1 Comparar la sensibilidad y especificidad entre los marcadores bioquímicos predictivos clásicos y las moléculas de microARN

Diversos biomarcadores han sido estudiados para el diagnóstico precoz de preeclampsia durante las 11-13SG. Entre estos se encuentran marcadores séricos (como sFlt1, PAPP-A, VEGF, PIGF); marcadores biofísicos (como la pulsatilidad de las arterias uterinas y la TAM); y características maternas (etnia, edad, paridad, historia de PE...) (5, 6, 10). En el año 2017, el ensayo ASPRE para el diagnóstico de preeclampsia mediante método combinado obtuvo una sensibilidad del 75% para la preeclampsia de inicio tardío y del 90% para la de inicio temprano. El análisis consistía en la medición marcadores biofísicos (la TA y la pulsatilidad de las arterias uterinas) y el análisis de la concentración de PAPP-A (proteína placentaria asociada a la gestación) y PIGF (factor de crecimiento placentario) en sangre materna. Estos resultados, que demostraban que el 25% de las mujeres susceptibles a padecer preeclampsia de inicio tardío no son identificadas, y por tanto, no inician un tratamiento profiláctico, evidenciaron la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores para aumentar la precisión de los cribados de la PE al inicio de la gestación (6, 11).

Estudios recientes muestran que los ARNs no codificantes (entre los que se encuentran los microARNs), se encuentran expresados en gran cantidad tanto en los trofoblastos como en la circulación materna, al estar las vellosidades coriónicas en contacto con la sangre de la madre (11). Dado que los microARNs son los responsables de la expresión

génica postranscripcional, y se caracterizan por su gran estabilidad y larga vida en suero, plasma y otros fluidos, en los últimos años se ha dado un interés creciente en relación con su potencial como biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad, pues estas moléculas, además de relacionarse con la edad gestacional, ven su expresión alterada desde el inicio de la gestación, lo que permitiría el diagnóstico de PE mediante técnicas mínimamente invasivas, como la extracción sanguínea, realizándose de forma simultánea al análisis de aneuploidías fetales (12).

Pese a que los resultados obtenidos de las diversas investigaciones difieren, se han identificado una serie de microARNs con expresión alterada a nivel sérico en aquellas mujeres que posteriormente desarrollarían preeclampsia y que, por tanto, podrían llegar a considerarse posibles biomarcadores para su diagnóstico:

El miR-210 es uno de los microARN más estudiados como posible biomarcador para el diagnóstico precoz de PE, pues sus niveles de expresión se ven alterados desde el primer trimestre y aumentan paralelamente a la gravedad de la patología (8, 15). Este microARN fue identificado por primera vez en los trofoblastos, regulando el metabolismo del hierro en respuesta al estrés hipóxico. Su expresión se ve mediada por el HIF-1alfa durante la hipoxia celular para promover la supervivencia celular, el metabolismo mitocondrial y la reparación del ADN durante la isquemia placentaria.

Pese a que el desarrollo temprano de la placenta se suele producir en un entorno relativamente hipóxico (lo que conduce a la invasión trofoblástica y a la angiogénesis) cuando se produce una remodelación alterada de las arterias espirales uterinas, la reducción de la perfusión deriva en un estado de hipoxia uterina mayor al fisiológico, lo que desencadena un estado de estrés oxidativo y liberación de, entre otras moléculas, microARNs (14). La sobreexpresión del miR-210 derivada de este fenómeno provoca una disminución de la invasión y migración de los trofoblastos extravelosos, lo que se traduce finalmente en un defecto de la placentación (8).

Según el estudio de Hayder et al., en que se compara la concentración del miR-210 a nivel placentario a lo largo del embarazo en gestantes sanas, los niveles de dicho microARN son mayores en las placentas durante el primer trimestre, y decrecen a lo largo del embarazo. Las últimas investigaciones muestran como la expresión elevada de algunos ARN no codificantes a nivel placentario coincide con un aumento de su expresión a nivel plasmático. Como confirmaría en su estudio Smith et al, el miR-210

también se encuentra sobreexpresado a nivel de la circulación materna, lo que facilita su análisis, pues las biopsias de corión son procedimientos invasivos que se realizan cuando existe una sospecha de cromosopatía, no de forma rutinaria (11,14).

En otro estudio realizado por Gan et al., el miR-210 no solo se encuentra regulado al alza, sino que además muestra una correlación positiva con el aumento de la concentración de proteína en orina de 24h (proteinuria), signo característico de la enfermedad (8). Esto sería confirmado por Youssef & Marei, quienes además, señalarían una correlación inversa significativa entre los niveles de miR-210 y la edad gestacional y peso al nacer, y una correlación positiva con la tensión arterial de las mujeres con preeclampsia y los niveles de creatinina y albúmina en orina (15). Dicho estudio, que comparaba los valores del miR-210 en 3 grupos (siendo las mujeres incluidas en el estudio clasificadas en los grupos control, preeclampsia severa y preeclampsia leve), indica que los niveles de miR-210 se encuentran sobreexpresados en las mujeres con PE en comparación con las mujeres con embarazos fisiológicos sanos, siendo la diferencia entre los valores estándar y los obtenidos en el estudio mayor en el grupo con PE severa ( $7.63 \pm 2.93$  PE severa en comparación con  $3.21 \pm 1.84$  PE leve,  $1.02 \pm 0.06$ : control), confirmando así la correlación directa entre los niveles de miR-210 séricos y la severidad de la patología.

Al contrario de lo mencionado anteriormente, en un estudio por Li et al. en que se evaluó la concentración de dicho microARN en suero de 32 pacientes con PE y 32 controles, los niveles de miR-210 solo se vieron elevados en las mujeres con PE a partir del segundo trimestre, lo que contradice la teoría de su alteración desde el inicio de la gestación (13).

Otros microARNs con un gran potencial diagnóstico son aquellos que conforman el “cluster” C19MC. Los “clusters” son agrupaciones de genes para la codificación de microARNs; entre ellos, se encuentra el cluster C19MC, una agrupación de genes específica de los primates localizada en el cromosoma 19 humano. Este contiene 46 genes de microARN que permiten la codificación de 58 miARNs maduros, y se encuentra mayoritariamente en la placenta (aunque se han encontrado niveles bajos en células embrionarias, testiculares y en algunos tumores) (16).

Los microARNs pertenecientes a esta agrupación génica se liberan desde los trofoblastos a la circulación materna mediante exosomas, microvesículas formadas por bicapas

lipídicas que permiten el transporte de constituyentes moleculares de las células de origen como ácidos nucleicos (ADN y ARN), proteínas y lípidos. La presencia de exosomas en la circulación aumenta exponencialmente a lo largo del embarazo (iniciándose a las 6SG y manteniéndose elevada hasta el momento del parto), viéndose la liberación del contenido exosomal aumentada en situaciones de hipoxia y de estrés metabólico (17).

El estudio retrospectivo llevado a cabo por Hromadnikova et al. analizó los niveles de expresión de diversos microARNs del *cluster* para comprobar si este análisis permitiría la diferenciación entre mujeres con predisposición al desarrollo de PE y mujeres con un curso normal del embarazo (18). Dado que algunos de estos microARNs también se expresan en los testículos, las células embrionarias y algunos tumores, solo se seleccionaron aquellos microARNs que mostraban una mínima expresión en otros tejidos que no fueran la placenta. Los resultados obtenidos indicaron que los microARNs miR-517-5p, miR-520a-5p y miR-525-5p se encuentran infraexpresados a nivel exosomal en el plasma materno durante el primer trimestre en las mujeres que posteriormente desarrollan PE, lo que coincidía a su vez con la expresión de estos mismos microARNs a nivel del tejido placentario (también infraexpresados). Mediante este estudio se confirma la hipótesis de que los exosomas liberados a la circulación sistémica resultan una fuente no invasiva eficaz de moléculas útiles para la predicción de la preeclampsia, siendo la única debilidad de este enfoque la incapacidad para discernir entre las mujeres que desarrollaran hipertensión gestacional y PE, al ser ambas patologías mediadas por la infraexpresión de los mismos biomarcadores.

Mong et al. se centran en la influencia del C19MC en la invasión trofoblástica, y confirman la tesis de que este suprime la invasión trofoblástica. En un estudio por Hromadnikova et al., se encontraron varios microARNs pertenecientes al C19MC sobreexpresados a nivel plasmático, siendo el miR-517-5p el más preciso para el diagnóstico de preeclampsia, con una especificidad del 86,2% y una sensibilidad del 43%. En contraposición a los resultados anteriores, al analizar la expresión de los microARNs en los exosomas liberados a la circulación materna, los niveles de microARNs propios del C19MC fueron ligeramente menores en las mujeres que desarrollaron PE. La razón de la varianza de estos resultados se desconoce hoy en día (11). En un estudio de cohortes llevado a cabo por Timofeeva et al. para la identificación de microARNs alterados en la preeclampsia de inicio temprano y en la de inicio tardío,

se identificaron en la LOPE (Late Onset Preeclampsia), 35 microARNs pertenecientes al cluster C19MC infraexpresados; por el contrario, en la EOPE (Early Onset Preeclampsia), no se identificó ningún microARN codificado por el C19MC (9).

Basándose en estos descubrimientos, sería posible detectar cambios en la expresión de C19MC gracias a la conducta de las células trofoblásticas tempranas, pues mostrarían una invasión trofoblástica insuficiente. Los miARNs exosomales prometen ser valiosos biomarcadores para la identificación de diversas enfermedades por su efecto en la regulación de procesos fisiológicos y por su gran estabilidad en fluidos corporales (habiendo sido estos aislados en sangre, linfa, orina, leche materna, saliva, secreciones mamarias, lagrimales, líquido amniótico y LCR) (17). Dado que la alteración en la expresión de estos miARNs es medible en muestras sanguíneas maternas, la detección de microARNs propios del C19MC podría suponer una mejora en el diagnóstico de la preeclampsia de forma precoz. Además, las últimas investigaciones demuestran que la expresión de estos microARNs en la PE de inicio temprano y tardío es diferente, lo que permite una mayor concreción a la hora de diagnosticar la enfermedad.

Además de los mencionados anteriormente, existen multitud de microARNs alterados a nivel placentario, sérico y plasmático en las mujeres que desarrollan preeclampsia. En un estudio llevado a cabo por Witvrouwen et al. se analizaron 5 microARNs reguladores de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, un importante regulador del proceso de placentación. Los resultados obtenidos indicaron un aumento en los niveles de miR-200c en las mujeres con PE y una disminución del miR-16, lo que supone una disminución en la expresión de sustancias antiinflamatorias (19). En el estudio realizado por Lip et al. se midieron los niveles de microARNs en muestras plasmáticas de mujeres embarazadas con preeclampsia de inicio temprano (EOPE), embarazadas sanas y mujeres no embarazadas, y posteriormente, se sometió a un proceso de transfección (introducción de ácidos nucleicos imitadores de los microARNs alterados) a células endoteliales para comprobar si estas veían su función alterada. Los resultados obtenidos señalaron, entre otros, que la sobreexpresión del miR-1972 en las mujeres con preeclampsia reduce de forma significativa la capacidad de las células endoteliales para formar estructuras capilares. Por otro lado, en un estudio de observación de la capacidad de regeneración celular en heridas con células endoteliales transfectadas, se observó que la sobreexpresión del miR-574-5p afecta negativamente a la capacidad de proliferación y migración celular (20). Finalmente cabe destacar la investigación llevada

a cabo por Liao et al, quienes demostraron la relación entre la elevación de los niveles de miR-320a a nivel plasmático y el desarrollo de preeclampsia de inicio temprano, correlacionándose positivamente el aumento de la expresión de dicho microARN con la aparición de proteinuria, elevación de la tensión arterial media y elevación de la creatinina sérica, y negativamente con las concentraciones de IGF-1R, factor de crecimiento insulínico 1. Estos resultados señalan al miR-320a y al IGF-1R como posibles biomarcadores de la enfermedad por exceso y por defecto, respectivamente, y confirman la evidencia descrita en estudios anteriores acerca de la relación entre la resistencia a la insulina (mediada por el IGF-1R en tejido endotelial y adiposo) y el posterior desarrollo de preeclampsia (21).

## **5.2 Describir los beneficios del diagnóstico y tratamiento precoz de la preeclampsia**

Pese a los avances en investigación acerca de la enfermedad, dado que su manejo actual consiste en reducir la sintomatología y prolongar todo lo posible el tiempo de gestación, por el momento no se ha conseguido una mejora con respecto a la morbilidad provocada por la preeclampsia (22).

Un mejor conocimiento acerca de la patogénesis de la preeclampsia permitiría, además del cribado precoz de las mujeres que padecen la enfermedad, la identificación de nuevas estrategias terapéuticas. Cabe tener en cuenta que el desarrollo de un tratamiento eficaz se ha visto retrasado por la preocupación acerca del efecto que determinados fármacos pudieran causar en el feto, pues algunos fármacos son capaces de atravesar la placenta por difusión pasiva, provocando graves efectos tóxicos como abortos, malformaciones congénitas y carcinogénesis.

Dicha preocupación ha supuesto un aumento en el interés por la aplicación de la nanomedicina para el tratamiento de la preeclampsia, mediante la liberación de fármacos *in situ* o liberación controlada. En estudios recientes, se ha investigado el uso terapéutico de los exosomas como portadores de fármacos (además de como biomarcadores no invasivos) con resultados favorables. Su uso como medio de transporte es posible gracias a la baja inmunogenicidad de los exosomas autólogos, su gran estabilidad en la circulación y sus escasos efectos secundarios (17). Dado que se trata de una estrategia terapéutica muy reciente, existen varios obstáculos en su implantación, entre los que se

encuentran la falta de estandarización de las técnicas de aislamiento de los exosomas y uso de técnicas de baja eficiencia como es la ultracentrifugación.

En cuanto al tratamiento farmacológico, actualmente la aspirina a bajas dosis es la recomendación para las mujeres con alto riesgo de PE, pues varios estudios demuestran que su administración profiláctica, iniciada antes de las 14SG, disminuye la incidencia de PE de inicio temprano. La aspirina permite una mejoría en la remodelación de las arterias espirales durante la placentogénesis, lo que explica que su administración no tenga un efecto protector en las mujeres que desarrollan PE de inicio tardío, pues una vez la placenta se ha formado, esta no tiene ningún efecto. Por esta razón son necesarios más estudios para la identificación de nuevos fármacos eficaces para el tratamiento de la enfermedad, independientemente del momento en que esta se manifieste.

Una de las principales dificultades a la hora de identificar nuevos tratamientos reside en la necesidad de testar los nuevos agentes farmacológicos en embarazadas, sin conocer los perfiles de seguridad de dichos fármacos para el feto. Por esta razón se está estudiando el uso de fármacos que se conocen seguros durante el embarazo, pero que inicialmente están indicados para el tratamiento de otras afecciones, para el tratamiento de la PE (21).

Entre los fármacos estudiados, se encuentra la metformina, un fármaco inicialmente indicado para el tratamiento de la DM tipo 2, pero que ha demostrado en las mujeres con preeclampsia una reducción de la secreción de sFlt-1, la atenuación de las alteraciones de la vasodilatación y la inducción a la angiogénesis. Otra familia de fármacos estudiada ha sido la de los inhibidores de la bomba de protones, utilizados generalmente durante el embarazo para el tratamiento del reflujo gastroesofágico; en concreto el esomeprazol, especialmente en combinación con la metformina, ha demostrado una disminución de la liberación de marcadores de disfunción endotelial. La administración de pravastatina a bajas dosis, fármaco inicialmente indicado para el control de la hipercolesterolemia, ha demostrado un aumento en la duración de los embarazos de mujeres con PE de inicio temprano. Aunque se ha teorizado acerca de su capacidad para disminuir la expresión de sFlt-1, la evidencia señala que la administración de pravastatina no es eficaz para frenar la progresión de la enfermedad. La sulfasalazina, por el contrario, ha demostrado ser un fármaco prometedor para el tratamiento y prevención de la PE, pues se ha

demostrado su potencial antiinflamatorio y su capacidad para mitigar la disfunción endotelial (21-23).

Finalmente, es preciso señalar que los microARNs desregulados podrían convertirse en dianas prometedoras para el tratamiento de la preeclampsia. Los miARNs endógenos pueden inhibirse mediante miARNs sintéticos contrarios o complementarse con miARNs miméticos. Actualmente esta técnica se está probando en estudios con animales con resultados satisfactorios, promoviendo la vasculogénesis a nivel placentario y reduciendo la sintomatología.

## 6. CONCLUSIONES

El análisis de microARNs a nivel sérico durante el primer trimestre de embarazo permite el diagnóstico de la enfermedad de forma precoz, antes de que aparezca la sintomatología que la caracteriza. Pese a esto, se necesitan más estudios de cohortes prospectivos para el desarrollo de modelos de predicción de la preeclampsia y para la identificación de aquellos microARNs con mayor potencial diagnóstico (11).

Este hecho evidencia la necesidad de un cambio a nivel protocolario para la detección de la preeclampsia. Actualmente, el cribado de preeclampsia parte de la identificación de una serie de factores de riesgo maternos, y posteriormente, de la toma de la tensión arterial. Tanto el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* como el *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* coinciden en que deben considerarse mujeres con alto riesgo de padecer preeclampsia aquellas con al menos un factor de riesgo elevado (HTA crónica, IR crónica, DM, LES, trastornos hipertensivos en gestaciones anteriores...) o con dos o más factores de riesgo moderado (nuliparidad, gestación múltiple, IMC >35kg/m<sup>2</sup>, historia familiar de preeclampsia y periodo intragenésico mayor a 10 años) (1).

El cribado de PE durante el primer trimestre es necesario pues en 2017, el ensayo ASPRE probó que la administración de aspirina a bajas dosis (150mg/día) iniciada antes de las 14SG reducía en un 62% la aparición de preeclampsia pretérmino (antes de las 37SG). La reducción de preeclampsia de inicio temprano (antes de las 34SG), pese a ser de un 82%, no alcanzó una significación estadística (1, 11).

Actualmente, tras la identificación de los factores de riesgo maternos, se procede a la toma de la presión arterial materna, ya sea en la consulta de enfermería en una visita de seguimiento de la gestación, o en urgencias por la sintomatología en que la hipertensión haya derivado. Cuando la TA es mayor a 140/90mmHg, y si se presentan factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, se lleva a cabo una determinación de los niveles de proteinuria. Cabe destacar que la hipertensión arterial en mujeres con preeclampsia no se manifiesta hasta las 20SG, razón por la que la secuencia utilizada para el diagnóstico de la preeclampsia debe modificarse, pues el tratamiento profiláctico mediante AAS debe iniciarse antes de las 14SG para ser realmente efectivo, es decir, antes de la aparición de la hipertensión. Es por esta razón que a nivel protocolario es de vital importancia que ya en la primera visita se lleve a cabo la identificación de los factores de riesgo maternos de preeclampsia, y si la mujer presenta alguno de estos, no sólo se lleve a cabo una medición de la tensión arterial, sino que se le realicen las pruebas diagnósticas necesarias para la identificación precoz de marcadores indicadores de la patología, aún cuando la tensión arterial se encuentre en un rango fisiológico.

Siguiendo con el algoritmo actual, una vez detectada la hipertensión arterial (>140/90mmHg) y proteinuria > 300mg y/o cociente proteína/creatinina > 0,3mg/dl, se procede a la realización de exámenes de laboratorio para la confirmación del diagnóstico. Actualmente, se opta por el cribado basado en modelos multivariantes que combinan los marcadores biofísicos ya comentados (medición de la TA y del IPAUt) con marcadores bioquímicos. El estudio ASPRE, mediante la combinación de factores maternos, PAM, IPAUt y PIGF evidenció la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores para aumentar la precisión del cribado de PE al inicio de la gestación, pues pese a ser esta la primera opción de cribado de PE durante el primer trimestre según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la sensibilidad en la detección de preeclampsia pretérmino indicó que el 25% de las mujeres susceptibles a padecer la enfermedad no son identificadas.

El análisis de microARNs a nivel sérico o plasmático mediante técnicas de qPCR permitiría una identificación precoz de la enfermedad, previa a la aparición de la sintomatología y con margen para el inicio del tratamiento profiláctico mediante aspirina a bajas dosis. Además, el método de obtención de la muestra es la analítica sanguínea, una prueba diagnóstica mínimamente invasiva, y que ya se realiza de por sí en las mujeres embarazadas para el diagnóstico de anemia gestacional y diversas anomalías

cromosómicas, entre otras patologías. Cabe destacar que hoy en día, en la Guía de atención al embarazo, puerperio y del periodo neonatal del área de salud materno infantil de las Islas Baleares, en el apartado dedicado al diagnóstico de enfermedades no transmisibles en embarazadas, solo se considera el cribado de hipotiroidismo y de diabetes gestacional (24).

Actualmente la preeclampsia es una de las principales causas de muerte materna y neonatal a nivel mundial, cobrándose más de 76000 muertes maternas y 500.000 muertes neonatales anuales. La identificación de la preeclampsia de forma precoz supondría una reducción en su incidencia, de entre el 2 - 10% de los embarazos, así como en la morbimortalidad materna y neonatal, pues la preeclampsia es la causante de una importante proporción de las muertes maternas incluso en aquellos países con unas tasas de muerte materna bajas (aproximadamente el 15% de dichas muertes se deben a la preeclampsia) (2, 25).

Dado que en la actualidad no se están aplicando medidas profilácticas efectivas para la prevención del desarrollo de esta patología, es de vital importancia la formación a enfermeras y matronas en cuanto a los nuevos métodos diagnósticos de esta enfermedad, dejando atrás su cribado exclusivamente mediante la identificación de factores de riesgo y signos tardíos. Debemos insistir en la importancia de realizar el cribado de la preeclampsia a ser posible en la primera visita, desde la consulta de Atención Primaria, mediante una analítica sanguínea, para la identificación precoz de biomarcadores que señalen la necesidad de iniciar un tratamiento profiláctico mediante AAS. Además, un diagnóstico precoz de la enfermedad permitirá un seguimiento más estricto del curso de la gestación por parte de los diferentes profesionales implicados en este proceso, que debe ser abordado de forma multidisciplinar. Con respecto al manejo de la PE por parte de enfermería, debe llevarse a cabo una correcta anamnesis de la paciente, así como incidir en la educación sanitaria acerca de los signos de alarma de la enfermedad para llevar a cabo una actuación rápida y eficaz. El papel de la matrona es fundamental con respecto al diagnóstico y tratamiento de la PE, pues es la profesional que va a llevar a cabo el seguimiento de la embarazada, tanto desde la consulta de Atención Primaria, para el diagnóstico de la enfermedad y para asegurar una correcta adhesión al tratamiento; como desde el hospital, siendo la matrona la profesional que preste los cuidados necesarios, realice técnicas de enfermería y asista al parto.

Una vez más, estos hallazgos evidencian la necesidad de una mayor implicación de las enfermeras en el campo de la investigación, no solo como proveedoras de muestras y colectivo beneficiario de los resultados de investigaciones ajenas, sino como motor de cambio, contribuyendo así a aumentar el conocimiento científico en relación, en este caso, con la salud maternal y neonatal. La investigación en enfermería permite abarcar múltiples cuestiones relacionadas con la salud de la población. En lo concerniente al diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia, la enfermera no sólo debe verse implicada en el manejo de muestras sanguíneas, biopsias y procesamiento de tejidos, sino también en el aumento de la eficacia de los tratamientos, actualizándose con respecto a la aparición de nuevas vías terapéuticas y llevando a cabo educación sanitaria acerca de la enfermedad a sus pacientes, incidiendo en la importancia de la adherencia al tratamiento y el control de los factores de riesgo modificables (hábitos de vida saludables). Además, debe incluirse al personal de enfermería, especialmente a las matronas, en la elaboración de los protocolos de cribado de enfermedades gestacionales, pues los protocolos de cuidados son una herramienta que permite aumentar la calidad de la atención enfermera, homogeneizando la práctica de los cuidados enfermeros y aplicando las recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica.

En definitiva y tras haber realizado un análisis en profundidad de los artículos incluidos en el presente trabajo, se concluye que pese a requerirse más estudios para validar los datos obtenidos, ya se han identificado diversos microARNs plasmáticos cuya alteración en sus niveles de expresión se relaciona con la fisiopatología de la enfermedad. Estos resultados indican la posibilidad de un aumento en la eficacia para su diagnóstico, por lo que es necesaria una revisión a nivel protocolario respecto a los algoritmos utilizados por obstetras y matronas para la detección de la preeclampsia, incluyendo su cribado mediante pruebas analíticas y serológicas durante el primer trimestre de embarazo, así como una mayor formación de los profesionales de la salud implicados en la atención a las madres gestantes con respecto a este nuevo campo de investigación.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. de Paco Matallana, K., & Llurba Olivé, E. (2020). *Trastornos hipertensivos en la gestación: Guía de Asistencia Práctica*.
2. Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., McAuliffe, F., da Silva Costa, F., von Dadelszen, P., McIntyre, H. D., Kihara, A. B., Di Renzo, G. C., Romero, R., D'Alton, M., Berghella, V., Nicolaides, K. H., & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, *145*(S1), 1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
3. Staff, A. C. (2019). The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*, *134–135*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.07.004>
4. Erez, O., Romero, R., Jung, E., Chaemsaitong, P., Bosco, M., Suksai, M., & Gotsch, F. (2022). Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *226*(2S), S786–S803. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.12.001>
5. O’Gorman, N., Wright, D., Poon, L. C., Rolnik, D. L., Syngelaki, A., Wright, A., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Jani, J., Molina, F. S., de Paco Matallana, C., Papantoniou, N., Persico, N., Plasencia, W., Singh, M., & Nicolaides, K. H. (2017). Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *49*(6), 751–755. <https://doi.org/10.1002/UOG.17399>
6. Malone, S. L., Haj Yahya, R., & Kane, S. C. (2022). Reviewing Accuracy of First Trimester Screening for Preeclampsia Using Maternal Factors and Biomarkers. *International Journal of Women’s Health*, *14*, 1371–1384. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S283239>
7. Dong, K., Zhang, X., Ma, L., Gao, N., Tang, H., Jian, F., & Ma, Y. (2019). Downregulations of circulating miR-31 and miR-21 are associated with preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, *17*, 59–63. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2019.05.013>
8. Gan, L., Liu, Z., Wei, M., Chen, Y., Yang, X., Chen, L., & Xiao, X. (2017). MiR-210 and miR-155 as potential diagnostic markers for pre-eclampsia pregnancies. *Medicine*, *96*(28). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007515>

9. Timofeeva, A. V., Gusar, V. A., Kan, N. E., Prozorovskaya, K. N., Karapetyan, A. O., Bayev, O. R., Chagovets, V. V., Kliver, S. F., Iakovishina, D. Y., Frankevich, V. E., & Sukhikh, G. T. (2018). Identification of potential early biomarkers of preeclampsia. *Placenta*, *61*, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.11.011>
10. Mavreli, D., Lykoudi, A., Lambrou, G., Papaioannou, G., Vrachnis, N., Kalantaridou, S., Papantoniou, N., & Kolialexi, A. (2020). Deep sequencing identified dysregulated circulating MicroRNAs in late onset Preeclampsia. *In Vivo*, *34*(5), 2317–2324. <https://doi.org/10.21873/invivo.12044>
11. Ogozawa, M., Takahashi, H., Suzuki, H., Ohkuchi, A., Fujiwara, H., & Takizawa, T. (2022). Non-Coding RNAs and Prediction of Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy. *Cells*, *11*(15). <https://doi.org/10.3390/cells11152428>
12. Bao, S., Zhou, T., Yan, C., Bao, J., Yang, F., Chao, S., Zhou, M., & Xu, Z. (2022). A blood-based miRNA signature for early non-invasive diagnosis of preeclampsia. *BMC Medicine*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-022-02495-X>
13. LI, Q., LONG, A., JIANG, L., CAI, L., XIE, L., GU, J., CHEN, X., & TAN, L. (2015). Quantification of preeclampsia-related microRNAs in maternal serum. *Biomedical Reports*, *3*(6), 792–796. <https://doi.org/10.3892/BR.2015.524>
14. Hemmatzadeh, M., Shomali, N., Yousefzadeh, Y., Mohammadi, H., Ghasemzadeh, A., & Yousefi, M. (2020). MicroRNAs: Small molecules with a large impact on pre-eclampsia. *Journal of Cellular Physiology*, *235*(4), 3235–3248. <https://doi.org/10.1002/jcp.29286>
15. Youssef, H. M. G., & Marei, E. S. (2019). Association of MicroRNA-210 and MicroRNA-155 with severity of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, *17*, 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.05.010>
16. Hromadnikova, I., Kotlabova, K., Ivankova, K., & Krofta, L. (2017). First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR. *PloS One*, *12*(2) (no pagination). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171756>
17. Hromadnikova, I., Dvorakova, L., Kotlabova, K., & Krofta, L. (2019). The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(12). <https://doi.org/10.3390/ijms20122972>
18. Witvrouwen, I., Mannaerts, D., Ratajczak, J., Boeren, E., Faes, E., van Craenenbroeck, A. H., Jacquemyn, Y., & van Craenenbroeck, E. M. (2021). MicroRNAs targeting VEGF are related to vascular dysfunction in preeclampsia. *Bioscience Reports*, *41*(8). <https://doi.org/10.1042/BSR20210874>

19. Lip, S. V, Boekschoten, M. V, Hooiveld, G. J., van Pampus, M. G., Scherjon, S. A., Plösch, T., & Faas, M. M. (2020). Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 222(5), 497.e1-497.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1286>
20. Liao, G., Cheng, D., Li, J., & Hu, S. (2021). Clinical significance of microRNA-320a and insulin-like growth factor-1 receptor in early-onset preeclampsia patients. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 263, 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.032>
21. Kaitu'u-Lino, T. J., Brownfoot, F. C., Beard, S., Cannon, P., Hastie, R., Nguyen, T. V., Binder, N. K., Tong, S., & Hannan, N. J. (2018). Combining metformin and esomeprazole is additive in reducing sFlt-1 secretion and decreasing endothelial dysfunction – implications for treating preeclampsia. *PLoS ONE*, 13(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188845>
22. Brownfoot, F. C., Hannan, N. J., Cannon, P., Nguyen, V., Hastie, R., Parry, L. J., Senadheera, S., Tuohey, L., Tong, S., & Kaitu'u-Lino, T. J. (2019). Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction. *EBioMedicine*, 41, 636.
23. Voto, L. S., & Zeitune, M. G. (2020). Re: Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 127(8), 1036. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16240>
24. Alomar Castell, M., Carrascosa Martín, M. C., & Villalonga Mut, B. (2017). *Guia de bones pràctiques en l'atenció de l'embaràs, del puerperi i del període neonatal a l'àrea de salut maternoinfantil de les Illes Balears*.
25. Ghulmiyyah, L., & Sibai, B. (2012). Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 36(1), 56–59. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPERI.2011.09.011>

**Anexo 1. Tabla 2: Tabla de síntesis de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica. Fuente de elaboración propia**

<b>Año de publicación</b>	<b>Autor principal</b>	<b>Lugar</b>	<b>Fecha de recogida de datos</b>	<b>Sujetos a estudio</b>	<b>Fuentes de datos</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>
Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome								
2021	O. Erez	Estados Unidos, Israel, Tailandia	2021	Mujeres embarazadas	Pubmed, Medline, Cochrane.	-	1+	A
Accuracy of competing-risk model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation								
2017	N. O'Gorman	Reino Unido, España, Bélgica, Italia, Grecia	Febrero – septiembre 2015	Mujeres embarazadas	Medición de factores maternos (IPAUt y PIGF) y de marcadores bioquímicos PAPP-A	8775 mujeres	2+	B

Reviewing accuracy of first trimester screening for preeclampsia using maternal factors and biomarkers								
2022	S. L. Malone	Australia	2021-2022	Mujeres embarazadas	Pubmed, Medline, Cochrane.	-	1+	A
Downregulations of circulating miR-31 and miR-21 are associated with preeclampsia								
2019	K. Dong	China		Mujeres embarazadas y no embarazadas, con/sin preeclampsia	Muestras sanguíneas, medición de la expresión de miR-21, miR-31, miR-16 mediante técnica qPCR	90 mujeres	2++	B
MiR-210 and miR-155 as potential diagnostic markers for pre-eclampsia								
2017	L. Gan	China	Noviembre 2015 – octubre 2016	Mujeres embarazadas que dieron a luz en el Hospital afiliado a la	Muestras séricas y de orina	40 mujeres	2+	C

				Jinan University				
Identification of potential early biomarkers of preeclampsia								
2018	A. Timofeeva	V. Rusia	2017	Mujeres embarazadas con partos eutócicos a término, mujeres con indicación de cesárea prematura, mujeres con PE de inicio temprano, mujeres con PE de inicio tardío	Muestras sanguíneas y placentarias de las mujeres en el momento del parto para la medición de microARNs mediante técnica qPCR	70 mujeres	2+	C
Deep sequencing identified dysregulated circulating MicroRNAs in late onset preeclampsia								

2020	D. Mavreli	Grecia	2019	Mujeres embarazadas con PE de inicio tardío y mujeres embarazadas sanas	Muestras de sangre periférica de mujeres embarazadas a las 11-13SG	34 mujeres	2+	C
Non-Coding RNAs and prediction of preeclampsia								
2022	M. Ogoyama	Japón	2022	Mujeres embarazadas	Pubmed, Medline, Cochrane.	-	1+	A
A blood-based miRNA signatura for early non-invasive diagnosis of preeclampsia								
2022	S. Bao	China	Junio 2020 – diciembre 2021	Mujeres con PE y mujeres embarazadas sanas	Muestras sanguíneas y placentarias, 2888 perfiles de microARNs obtenidos por técnica qRT-PCR	50 mujeres	2+	C
Quantification of preeclampsia-related MicroRNAs in maternal serum								

2015	Q. Ling	China	Enero 2011 – febrero 2015	Mujeres embarazadas con PE y mujeres con embarazos sanos	Muestras plasmáticas obtenidas durante el primer trimestre, microARNs obtenidos mediante técnica qRT-PCR	64 mujeres	2+	C
MicroRNAs: small molecules with a large impact on pre-eclampsia								
2020	M. Hemmatzadeh	Iran	2019	Mujeres embarazadas	Pubmed, Medline, Cochrane.	-	1+	A
Association of microRNA-210 and microRNA-155 with severity of preeclampsia								
2019	H. Youssef	Egipto	Junio – diciembre 2016	Mujeres embarazadas diagnosticadas con PE (leve y severa) y mujeres con embarazos	Muestras plasmáticas obtenidas en el momento del parto, mediciones físicas (TAM), características	50 mujeres	2+	C

				sanos (grupo control)	maternas (edad, paridad), mediciones bioquímicas (creatinina, hemoglobina, urea)			
First trimester screening of circulating C19MC MicroRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR								
2017	I. Hromadnikova	República Checa	2012-2016	Mujeres embarazadas sanas, con preeclampsia y con crecimiento intrauterino restringido desde el primer trimestre de embarazo	Muestras plasmáticas para el análisis de ARN	97 mujeres	2+	C

The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs								
2019	I. Hromadnikova	República Checa	2012-2019	Mujeres embarazadas sanas, con preeclampsia, con hipertensión gestacional y con crecimiento uterino restringido	Muestras plasmáticas para el análisis de microARNs pertenecientes al cluster C19MC	265 mujeres	2+	C
MicroRNAs targeting VEGF are related to vascular dysfunction in preeclampsia								
2021	I. Witvrouwen	Belgica	Noviembre 2015 – junio 2017	Mujeres embarazadas sanas y mujeres diagnosticadas con PE de inicio temprano	Muestras plasmáticas, colección de orina de 24h, medición de la función vascular	54 mujeres	2+	C

Early-onset preeclampsia, plasma MicroRNAs and endotelial cell function								
2020	S. Lip	Paisos Bajos	2019	Mujeres no embarazadas, embarazadas sanas y mujeres con PE	Muestras plasmáticas, muestras de tejido del cordón umbilical de los embarazos a término sin complicaciones	30 mujeres	2+	C
Clinical significance of microRNA-320 <sup>a</sup> and insulin-like growth factor-1 receptor in early-onset preeclampsia patients								
2021	G. Liao	China	Enero 2019 – enero 2020	Mujeres embarazadas sanas y mujeres embarazadas con PE de inicio temprano	Muestras sanguíneas de mujeres embarazadas, muestras de orina para la determinación de proteinuria, medición de la	105 mujeres	2+	C

					TAM, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, ácido úrico, albúmina, recuento plaquetario			
Combining metformin and esomeprazole is additive in reducing sFlt-1 secretion and decreasing endothelial dysfunction – implications for treating preeclampsia								
2018	T. J. Kaitu'u-Lino	Australia	2016-2017	Estudio preclínico (ensayo en tejidos in vitro)	Muestras de tejido placentario y muestras celulares extraídas de las venas del cordón umbilical	Estudio preclínico (ensayo en tejidos in vitro)	3	D
Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction								
2019	F. C. Brownfoot	Australia	2017-2018	Estudio preclínico (ensayo en tejidos in vitro)	Muestras de tejido placentario, citotrofoblastos, células	Estudio preclínico (ensayo en	3	D

					endoteliales del cordón umbilical, arterias	tejidos in vitro)		
Pravastatin for early onset preeclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial								
2019	L. S. Voto	Reino Unido	June 2011 – june 2014	Mujeres con PE de inicio temprano	Analíticas sanguíneas de las mujeres que recibieron tratamiento mediante pravastatina a bajas dosis vs placebo	62 mujeres	2++	A

## Anexo 2. Ficha técnica para dar soporte a las revisiones bibliográficas

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
1	10.1016/J.AJOG.2021.12.001

Cita bibliográfica (Vancouver)	Erez, O., Romero, R., Jung, E., Chaemsaitong, P., Bosco, M., Suksai, M., & Gotsch, F. (2022). Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> , 226(2S), S786–S803. <a href="https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.12.001">https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.12.001</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La preeclampsia es un síndrome específico de las mujeres embarazadas cuya causa, fisiopatología, predicción y manejo sigue siendo un reto hoy en día. Este artículo pretende mostrar la evolución conceptual que ha sufrido dicho síndrome.
	Objetivo del estudio	Mostrar la evolución conceptual de la preeclampsia.
Metodología	Tipo de estudio	Revisión bibliográfica.
	Año de realización	2021.
	Técnica de recogida de datos	-
	Población y muestra	-
Resultados relevantes	La diferenciación entre epilepsia y eclampsia fue propuesta por primera vez por François Boissier de Sauvages de Lacroix, un médico y botánico francés que propuso que la eclampsia debía de diferenciarse de la epilepsia por la cronicidad de esta última, siendo solo padecida la eclampsia en el periodo perinatal.	

La asociación entre las convulsiones propias de la eclampsia y la albuminuria fue descrita por primera vez el 1843 por John C. W. Lever, en Londres, Inglaterra. Este, a su vez, diferenció la eclampsia de la glomerulonefritis, pues la albuminuria, en el caso de la eclampsia, desaparecía tras el parto.

La hipertensión se consideró clínica propia de la eclampsia a partir del 1885 gracias al trabajo de John William Ballantyne (Edimburgo).

Diversos investigadores comprobaron que la tríada descrita anteriormente (albuminuria, edema, hipertensión) se producía antes de la aparición de las convulsiones, lo que conllevó a la acuñación del término preeclampsia.

Inicialmente la preeclampsia y la eclampsia se atribuyeron a intoxicaciones maternas, debatiéndose si estas eran de origen endógeno o exógeno, razón por la que la enfermedad recibió el nombre de “toxemia del embarazo”. La investigación en relación con estas toxinas continúa hoy en día, aunque el término de toxemia se haya abandonado. Actualmente, se considera la elevación del factor anti angiogénico sFlt-1 el principal responsable de la aparición de preeclampsia.

Pese a que la clínica característica de la preeclampsia (y la que actualmente se mide para llevar a cabo su diagnóstico) sea la hipertensión, hace décadas que se descubrió que muchos otros órganos se ven afectados por esta condición, entre los que se encuentran los riñones (proteinuria), el hígado (elevación de transaminasas, hematoma y ruptura hepática), las células sanguíneas (hemólisis, leucocitopenia, trombocitopenia), el cerebro (convulsiones, ceguera cortical, hemorragia intracraneal) y la circulación uteroplacentaria (y consecuentemente disminución del tamaño fetal y/o muerte fetal).

Una de las formas atípicas de preeclampsia es el síndrome HELLP, descrito por Louis Weinstein en 1982, que consiste en la combinación de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y un recuento plaquetario bajo, considerado una complicación severa de la hipertensión durante el embarazo. Pese a esto, estos hallazgos pueden darse en ausencia de hipertensión y/o proteinuria, pudiéndose estabilizar la trombocitopenia y la disfunción hepática antes del parto.

	<p>La ACOG modificó la definición de preeclampsia en 2013, pasando a ser la proteinuria un signo más para el diagnóstico de la patología, pero no un elemento clave. Esto se debe a que la definición estándar de proteinuria está basada en una evidencia muy limitada. Actualmente se define la PE como hipertensión desarrollada a partir de las 20SG con proteinuria o evidencia de fallo orgánico (función renal alterada, elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia).</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>Las implicaciones de la preeclampsia en la morbimortalidad infantil han son un determinante de las organizaciones de cuidado prenatal desde hace más de un siglo. Esta es una patología cuya definición ha evolucionado con los años, pasando de ser considerada una enfermedad del sistema nervioso central, por su manifestación en forma de convulsiones, a una enfermedad cardiovascular en su mayor medida. Lo que hace que las mujeres embarazadas estén predispuestas a padecer esta enfermedad es la placenta, un órgano productor de factores anti angiogénicos.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>La identificación de biomarcadores que detecten las alteraciones en la fisiopatología de la enfermedad de forma precoz, durante las primeras semanas de embarazo es necesaria para llevar a cabo un diagnóstico, clasificación, predicción, prevención y tratamiento de esta enfermedad.</p>
<p>Valoración</p>	<p>Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)</p>
<p>Bibliografía (revisión dirigida)</p>	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
2	10.1002/UOG.17399

Cita bibliográfica (Vancouver)	O’Gorman, N., Wright, D., Poon, L. C., Rolnik, D. L., Syngelaki, A., Wright, A., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Jani, J., Molina, F. S., de Paco Matallana, C., Papantoniou, N., Persico, N., Plasencia, W., Singh, M., & Nicolaides, K. H. (2017). Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. <i>Ultrasound in Obstetrics &amp; Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> , 49(6), 751–755. <a href="https://doi.org/10.1002/UOG.17399">https://doi.org/10.1002/UOG.17399</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	El cribado prematuro de PE puede llevarse a cabo entre las 11-13SG mediante la evaluación de la combinación de características maternas, antecedentes médicos, valores físicos como la presión arterial media y el Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, y las concentraciones del factor de crecimiento placentario y proteína plasmática A asociada al embarazo. En un estudio anterior se demostró que la combinación de biomarcadores para la detección precoz de preeclampsia era más efectiva que su análisis por separado (además de ser su rendimiento mayor al del cribado basado únicamente en factores maternos).
	Objetivo del estudio	Comprobar la precisión del modelo de cribado de PE durante el primer trimestre planteado en el estudio anterior.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio observacional prospectivo.
	Año de realización	2017.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	Se incluyeron en el estudio 9041 mujeres embarazadas, de las cuales finalmente 266 se

		<p>excluyeron por anomalías fetales, aborto o por pérdida de seguimiento.</p> <p>Finalmente se incluyeron 8775 mujeres de las cuales 239 desarrollaron preeclampsia (n = 17 PE temprana, n = 50 PE tardía, n = 180 PE a término).</p>
Resultados relevantes	<p>El mejor rendimiento de cribado se obtuvo mediante la combinación de factores maternos, la medición de la tensión arterial media, del Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y del factor de crecimiento placentario. No se observó una mejora significativa en el rendimiento del modelo de cribado al incluir en el algoritmo la medición de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A).</p> <p>La eficacia del modelo para el cribado de la preeclampsia pretérmino fue superior al de la preeclampsia a término (&gt;37SG).</p> <p>Las tasas de detección fueron similares a las obtenidas durante el desarrollo de este modelo.</p>	
Discusión planteada	<p>Este estudio prospectivo multicéntrico de validación demuestra la viabilidad de incorporar el cribado de la PE durante el primer trimestre en la práctica clínica habitual, pues los resultados demuestran que la realización del cribado durante las 11-13SG mediante la combinación de factores maternos y marcadores bioquímicos aporta resultados similares a los estimados durante la creación de este modelo de cribado. La combinación de factores maternos, UtA-PI y MAP obtuvo unas tasas de detección del 100% para la PE de inicio temprano, del 75% para la de inicio tardío, y del 43% para la PE a término, con una tasa de falsos positivos del 10%.</p>	
Conclusiones del estudio	<p>El cribado y diagnóstico de la PE se basa tradicionalmente en la demostración de tensión arterial elevada y de proteinuria durante una visita rutinaria que puede llevarse a cabo durante el segundo o tercer trimestre. Mediante este estudio se demuestra que el diagnóstico de forma</p>	

	precoz de la enfermedad, durante las 11-13SG es posible, lo que permitiría prevenir de forma eficaz la evolución de la enfermedad.
Valoración	Likert 3 (Relevante por la metodología de investigación pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio).
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
3	10.2147/IJWH.S283239

Cita bibliográfica (Vancouver)	Malone, S. L., Haj Yahya, R., & Kane, S. C. (2022). Reviewing Accuracy of First Trimester Screening for Preeclampsia Using Maternal Factors and Biomarkers. <i>International Journal of Women's Health</i> , 14, 1371–1384. <a href="https://doi.org/10.2147/IJWH.S283239">https://doi.org/10.2147/IJWH.S283239</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo con una incidencia del 2-8%. Existen dos subtipos de preeclampsia: de inicio temprano (<34SG), y de inicio tardío (>34SG), siendo esta la más común. Entre las consecuencias a largo plazo causadas por la preeclampsia encontramos un aumento del riesgo de HTA crónica, accidentes isquémicos cerebrales y cardiacos, enfermedad renal, diabetes, tromboembolismo e hipotiroidismo, entre otras. Además, los fetos que se desarrollan en estas condiciones tienen un mayor riesgo durante el embarazo y el periodo neonatal, siendo de media un 23% menor su peso al nacer. Se han descrito, además, una serie de enfermedades que

		aunque se desarrollen en la edad adulta, pudieran tener su origen en el periodo fetal, entre las que se encuentran alteraciones metabólicas y riesgo de enfermedad cardiovascular e hipertensión.
	Objetivo del estudio	Revisar la costo-efectividad de los nuevos métodos de detección de preeclampsia para comprobar si esta es una opción viable a nivel mundial.
Metodología	Tipo de estudio	Revisión bibliográfica.
	Año de realización	2022.
	Técnica de recogida de datos	-
	Población y muestra	-
Resultados relevantes	<p>El ensayo ASPRE mostró una disminución en la incidencia de preeclampsia pretérmino de inicio temprano (antes de las 34SG), pero no de la incidencia de preeclampsia post-término. Demostró que la reducción de la preeclampsia solo se da en aquellas mujeres en que el tratamiento profiláctico se inició antes de las 16SG y en aquellas en que la dosis era superior a los 100mg/día. Existen dos hipótesis acerca de los beneficios del tratamiento mediante aspirina: la fisiopatología de la enfermedad de inicio temprano (que difiere con la de inicio tardío), y la capacidad de la aspirina de retrasar el momento de aparición de la preeclampsia, convirtiendo los casos de inicio temprano en casos de potencial inicio tardío. Pese a que la aspirina se considera un fármaco seguro durante el embarazo y se utiliza en la práctica obstétrica habitual, un estudio de cohortes realizado en Suecia mostró que aunque no hubo un aumento de la incidencia respecto al sangrado durante el embarazo aumentaron los casos de hemorragia intraparto y postparto, especialmente en aquellas mujeres con un parto vaginal. Estos resultados cuestionan la percepción</p>	

de que la aspirina a bajas dosis durante el embarazo resulte un fármaco completamente inocuo.

Otras medidas profilácticas para la reducción de la incidencia de la preeclampsia son la suplementación con calcio y con vitamina D. Se requieren más estudios prospectivos para clarificar los beneficios de dicha suplementación.

El cribado de preeclampsia tradicional se realiza partiendo de los factores de riesgo maternos. La NICE y la ACOG recomiendan el tratamiento profiláctico mediante aspirina a bajas dosis cuando una mujer tiene un factor de riesgo elevado o más de dos factores de riesgo moderados. Mediante la guía de NICE para la detección de preeclampsia, las tasas de detección son del 41% en la PE pretérmino y del 34% en la post-término con una tasa de falsos positivos del 10%.

Un análisis por parte de la OMS de la Supervivencia Materna y la Salud Perinatal demostró que los 3 factores maternos con mayor relación con el desarrollo de preeclampsia son la anemia severa, la hipertensión crónica y el IMC >35kg. Por esta razón, es evidente que las características maternas o los factores de riesgo por si solos no sirven como prueba de cribado de los trastornos hipertensivos del embarazo.

La adición de otros factores biofísicos o bioquímicos al riesgo a priori mejora las tasas de detección. La medición de la presión de las arterias uterinas (MAP) ha demostrado una mayor capacidad de predicción de PE que la medición de la TA. La medición del Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas mediante Doppler (Ut-A PI), tiene de forma aislada en el primer trimestre una sensibilidad del 48% y una especificidad del 92% para la predicción de la preeclampsia temprana; pese a que su medición debe considerarse, pues se puede llevar a cabo en el momento de las ecografías rutinarias, se trata de un parámetro con un gran riesgo de error, pues el resultado puede verse alterado por la edad de la paciente o por sus características (obesidad).

Como biomarcadores séricos, destacan PAPP-A y PIGF, pues ya son utilizados para la detección de aneuploidías fetales. PIGF de forma aislada tiene unas tasas de detección de PE del 51% y del 32% para PE de inicio

	<p>temprano y tardío, respectivamente. El PAPP-A tiene una tasa de detección de forma aislada del 21,9% con una tasas de falsos positivos del 10%. El Sflt-1 también es un biomarcador establecido para el diagnóstico de PE, pero este no tiene valor en el cribado durante el primer trimestre, solo en el tercero.</p> <p>El que no se haya encontrado ningún biomarcador predictivo de la PE refleja la naturaleza heterogénea de la enfermedad. Actualmente se opta por la combinación de factores maternos y parámetros biofísicos y bioquímicos para su diagnóstico. Se han llevado a cabo diversos algoritmos, pero actualmente, el más aceptado es el de la Fetal Medicine Foundation FMF (Reino Unido), que propone la detección de la PE mediante la combinación de los factores de riesgo maternos, MAP, Ut-A PI, y PAPP-A. Este triple test obtuvo unas tasas de detección del 90% antes para la PE de inicio temprano, del 75% en la PE de inicio tardío, y del 41% para la PE a término, con una tasa de falsos positivos del 10%.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>Aunque el cribado de la PE en el primer trimestre mediante el algoritmo FMF es más costoso que las evaluaciones actuales, el coste de la PE para el sistema sanitario y la comunidad es significativo. El ensayo ASPRE mostró una reducción significativa en los días de ingreso hospitalario en las mujeres que iniciaron el tratamiento profiláctico con aspirina vs el grupo placebo (de 31.4 días a 11.1 días). Sabiendo que existen resultados adversos para la salud de las mujeres que han padecido preeclampsia y de su descendencia, podemos postular que la prevención de los casos de PE tiene una mayor rentabilidad a largo plazo para el sistema sanitario. Sin embargo, la verdadera costo-efectividad del cribado multiparámetro para la PE no se conoce todavía.</p> <p>La Comisión Nacional Especializada en la Hipertensión en el Embarazo de la Asociación Brasileña de Ginecología y Obstetricia publicó recientemente su declaración sobre el cribado de la PE y la logística necesaria para implementar un cribado multiparámetro en un país con pocos recursos. Dado que la aplicación de este método no es viable, se están discutiendo los beneficios de implementar la profilaxis universal</p>

	<p>con dosis bajas de aspirina, sobre todo teniendo en cuenta otros beneficios como son la reducción de los partos prematuros y la mortalidad perinatal, como se demostraba en diversos estudios de la OMS y del ensayo ASPIRIN.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>El cribado de la PE durante el primer trimestre demuestra ser una estrategia eficaz para su detección, mejorando esta cuando se marcadore bioquímicos y biofísicos a la evaluación tradicional basada en el riesgo materno. Se propone para los países con bajos la detección mediante un modelo de análisis de riesgo al que opcionalmente se le aplique la detección de estos biomarcadores para el aumento de las tasas de detección.</p> <p>Cabe destacar que la aplicación del algoritmo FMF requeriría una inversión en el sistema sanitario para garantizar la estandarización del proceso y la formación a los profesionales. En la medida de lo posible, todos los entornos deberían aplicar alguna forma de cribado de la PE durante el primer trimestre utilizando un modelo de riesgo con una combinación de parámetros que se ajuste a la población y a sus recursos.</p>
<p>Valoración</p>	<p>Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)</p>
<p>Bibliografía (revisión dirigida)</p>	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
4	10.1016/J.PREGHY.2019.05.013

<p>Cita bibliográfica (Vancouver)</p>	<p>Dong, K., Zhang, X., Ma, L., Gao, N., Tang, H., Jian, F., &amp; Ma, Y. (2019). Downregulations of circulating miR-31 and miR-21 are associated with</p>
---------------------------------------	--

	preeclampsia. <i>Pregnancy Hypertension</i> , 17, 59–63. <a href="https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2019.05.013">https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2019.05.013</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La preeclampsia es una enfermedad multisistémica que ocurre entre el 3-5% de las gestaciones. Diversos estudios concluyen en que su desarrollo se debe a una inadecuada invasión por parte de los citotrofoblastos en las arterias uterinas, lo que conlleva una reducción de la perfusión uteroplacentaria, y en consecuencia, isquemia placentaria y alteración de la respuesta inmunitaria materna. Los microARNs, moléculas encargadas de la regulación génica postranscripcional, juegan una importante rol en los procesos de diferenciación, proliferación celular, invasión trofoblástica, apoptosis, respuesta inmunitaria y metabolismo celular. Dado que se trata de moléculas de gran estabilidad a nivel plasmático, estas podrían ser utilizadas como biomarcadores para distintas enfermedades, entre las que se encuentra la preeclampsia.
	Objetivo del estudio	Comparar los niveles de expresión de 3 microARNs circulantes en el plasma (miR31, miR-21 y miR-16) en mujeres con/sin preeclampsia para así identificar nuevos biomarcadores de la enfermedad de forma no invasiva.
Metodología	Tipo de estudio	Casos controles.
	Año de realización	2019.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.

	<p>Población y muestra</p>	<p>90 mujeres divididas en 5 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres no embarazadas: n = 10</li> <li>- Mujeres embarazadas entre 20-34SG con embarazos fisiológicos: n = 20</li> <li>- Mujeres embarazadas entre las 34-41SG con embarazos fisiológicos: n = 20</li> <li>- Mujeres con PE de inicio temprano: n = 20</li> <li>- Mujeres con PE de inicio tardío: n = 20</li> </ul> <p>Las muestras plasmáticas se obtuvieron en las visitas rutinarias de control del embarazo; en las mujeres no embarazadas, las muestras se recolectaron a los 3-5 días de finalizar la menstruación.</p>
<p>Resultados relevantes</p>	<p>La expresión de los 3 microARNs difirió significativamente entre los 5 grupos. Los niveles de expresión del miR-31 se vieron reducidos en el grupo de PE de inicio temprano en comparación con el grupo de mujeres con embarazos sanos a las 20-34SG; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de PE de inicio tardío y las mujeres sanas a las 34-41SG. La expresión del miR-31 muestra elevación durante el embarazo (en ambos grupos), en comparación con los niveles de este microARN en mujeres no embarazadas (grupo control).</p> <p>El miR-21 se vio infraexpresado en el grupo con PE de inicio tardío, en comparación con el grupo de mujeres sanas a las 34-41SG; pese a que los niveles de este microARN también eran menores en las mujeres con PE de inicio temprano en comparación con el grupo conformado por embarazadas a las 20-34SG, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.</p> <p>El miR-16 no mostró una diferencia significativa entre los diferentes grupos con PE y con embarazos sanos; se observó que su expresión aumenta con el embarazo, siendo mayor durante el tercer trimestre.</p> <p>Las concentraciones de los 3 microARNs son inferiores en la PE de inicio temprano en comparación con la de inicio tardío.</p>	

	<p>Los resultados mostraron que los niveles de expresión de miR-31 permitían la diferenciación entre las mujeres con PE de inicio temprano y las embarazadas de 20-34SG con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 70%; también permitió la diferenciación de las mujeres con PE de inicio tardío de las embarazadas sanas con la misma edad gestacional con una sensibilidad del 65,1% y una especificidad del 90,3% por miR-21.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>Pese a que la PE de inicio temprano es menos prevalente a la de inicio tardío, esta está asociada a mayores tasas de mortalidad materna y perinatal, por lo que la identificación de biomarcadores para la preeclampsia, especialmente para la de inicio temprano, es de vital importancia. Pese a que se ha estudiado el valor predictivo de múltiples proteínas, el diagnóstico mediante microARNs supondría una ventaja importante, pues los cambios en la expresión génica se dan antes que los cambios a nivel de configuración de las proteínas.</p> <p>En el presente estudio se identifica por primera vez que el miR-31 se encuentra infraexpresado en la PE de inicio temprano en comparación con la de inicio tardío cuando se comparan los niveles de expresión a los que presentan las mujeres con embarazos fisiológicos. Además, este microARN se observa sobreexpresado en las embarazadas en comparación a las no embarazadas. Este aumento en su expresión sugiere su participación en la inmunotolerancia materna mediante la supresión de ciertas moléculas, por lo que la infraexpresión observada en las mujeres con PE podría verse relacionada con la alteración de la inmunotolerancia hacia el feto y la alteración de la angiogénesis.</p> <p>Por el contrario, los niveles de miR-21 se observan significativamente menores en las mujeres con PE de inicio tardío en comparación con las mujeres no embarazadas. No se observaron diferencias en cuanto a la expresión de este microARN en los grupos con PE de inicio temprano y las embarazadas sanas entre las 20-34SG. Al igual que el miR-31, la expresión de este microARN también se encuentra expresada en las mujeres embarazadas en comparación a las que no lo están.</p>

Conclusiones del estudio	El presente estudio evidencia que la expresión de los niveles de los miRs miR-31, miR-21 y miR-16 son cambiantes durante las diferentes etapas de la gestación. Los niveles plasmáticos de estos 3 microARNs se vieron infraexpresados en mujeres con EOPE en comparación con las mujeres con LOPE. Además, este estudio demuestra la validez para el diagnóstico del mir-31 para la PE de inicio temprano y del miR-21 para la PE de inicio tardío. Estos resultados evidencian la importancia de ajustar la expresión de los miRs plasmáticos a la edad gestacional, pues su concentración varía a lo largo del embarazo. Pese a los resultados obtenidos, la relación de ambos microARNs con la patogénesis de la preeclampsia sigue sin conocerse.
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
5	10.1097/MD.00000000000007515

Cita bibliográfica (Vancouver)	Gan, L., Liu, Z., Wei, M., Chen, Y., Yang, X., Chen, L., & Xiao, X. (2017). MiR-210 and miR-155 as potential diagnostic markers for pre-eclampsia pregnancies. <i>Medicine</i> , 96(28). <a href="https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007515">https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007515</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La PE es una enfermedad sistémica caracterizada por proteinuria y HTA a partir de las 20SG responsable del 10-15% muertes maternas. Actualmente su diagnóstico se basa en la medición

		de la tensión arterial, la analítica sanguínea y el análisis de orina para la detección de proteinuria. En los últimos años ha crecido el interés por la detección de biomarcadores para su diagnóstico, especialmente respecto a los que muestran una expresión alterada a nivel plasmático, entre los que se encuentran miR-210, miR-155, miR-125b-5p y miR-125 <sup>a</sup> -5p.
	Objetivo del estudio	Analizar la expresión de estos 4 microARNs en el suero y orina de las mujeres con PE y las mujeres con embarazos sanos para comparar su expresión y así descubrir cuáles son candidatos a ser biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad.
Metodología	Tipo de estudio	Casos controles.
	Año de realización	2017.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	40 mujeres embarazadas, divididas en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Casos (mujeres con PE): n = 20</li> <li>- Controles (embarazos sanos): n = 20</li> </ul> Las muestras utilizadas para el estudio fueron muestras de suero y de orina.
Resultados relevantes	<p>Los niveles de expresión del miR-210 se vieron elevados en las muestras séricas de las mujeres con PE en comparación con los controles; sin embargo, la diferencia de la expresión de este microARN en la orina no fue significativa. Lo mismo sucedió con los niveles de expresión de miR-155.</p> <p>Los niveles de miR-125b-5p séricos se vieron infraexpresados en comparación con los controles, mientras que los niveles de miR-125a-5p</p>	

	<p>no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. La expresión de ambos microARNs en orina fue la misma en los controles que en los casos.</p> <p>La expresión elevada de miR-210 y miR-155 se correlacionó positivamente con los niveles de proteína encontrados en la orina de 24h, demostrándose así la relación entre la elevación de la expresión de estos microARNs y la proteinuria.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>En este estudio se confirma que la expresión de miR-210 y miR-155 se ve muestra elevada a nivel sérico en los embarazos con PE. El miR-210 ha demostrado recientemente también verse elevado a nivel placentario. Dicha elevación se ha asociado a disfunción mitocondrial placentaria, lo que supone a su vez la alteración de proteínas críticas para las reacciones de oxidación-reducción y necesarias para la alteración de la invasión celular del trofoblasto, lo que podría explicar el agravamiento de la situación de hipoxia placentaria propia de la fisiopatología de la PE.</p> <p>Por otro lado, el miR-155 se ha identificado como un regulador esencial de la vasorrelajación del endotelio. Este estudio revela que el miR-155 tiene una función regulatoria negativa en la actividad migratoria celular. Pese a estos avances, el mecanismo molecular de ambos microARNs con respecto al desarrollo de PE aún no se conoce por completo.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>En la actualidad la etiología de la PE no está clara, pero en este estudio se demuestra el potencial diagnóstico del miR-210 y miR-155 al verse ambos microARNs elevados a nivel sérico.</p> <p>En comparación con los marcadores proteicos ya estandarizados, las principales ventajas del análisis de microARNs residen en su bajo precio, alto rendimiento y alta sensibilidad y especificidad. Aunque el presente estudio abre perspectivas para los microARNs como biomarcadores para el diagnóstico de la preeclampsia, se requieren más estudios de muestras poblacionales mayores para la corroboración de estos datos, y sobre todo, de la estandarización de los métodos y técnicas utilizadas en el perfilado de los microARNs.</p>

Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
6	10.1016/j.placenta.2017.11.011

Cita bibliográfica (Vancouver)	Timofeeva, A. V., Gusar, V. A., Kan, N. E., Prozorovskaya, K. N., Karapetyan, A. O., Bayev, O. R., Chagovets, V. V., Kliver, S. F., Iakovishina, D. Y., Frankevich, V. E., & Sukhikh, G. T. (2018). Identification of potential early biomarkers of preeclampsia. <i>Placenta</i> , <i>61</i> , 61–71. <a href="https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.11.011">https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.11.011</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	Los mecanismos genéticos y epigenéticos que regulan las diferencias en la expresión génica siguen sin conocerse. Diversos estudios han reparado en el rol que juegan algunos miARNs en la regulación del desarrollo placentario y por tanto, en la posible aparición de preeclampsia. En general, las listas de los miARNs con expresión alterada en mujeres con PE difieren, pudiendo ser la causa de dichas discrepancias el uso de diferentes tests para el análisis de sets específicos de miARNs, o las diferencias en la topología de los fragmentos de tejido placentario estudiados.
	Objetivo del estudio	El objetivo del estudio es la identificación de miARNs en el tejido placentario y en el plasma

		materno de mujeres con PE de inicio temprano EOPE y tardío LOPE mediante la secuenciación de miARNs.
Metodología	Tipo de estudio	Cohortes.
	Año de realización	2018.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	<p>Dos cohortes:</p> <p>1º COHORTE: 54 mujeres embarazadas con edades comprendidas entre los 27-40ª con indicación de cesárea, divididas en 4 grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Embarazo fisiológico a término: n = 16 (37-40SG).</li> <li>2. Indicación de cesárea de urgencia por necesidad de no prolongar el embarazo por insuficiencia cervical, desprendimiento de placenta o rotura prematura de membranas fetales: n = 10 (24-34SG).</li> <li>3. Mujeres con PE moderada/severa de inicio temprano EOPE, con manifestaciones de la enfermedad a las 24-34SG: n = 2 y n = 14 (en total, 16 PE temprana).</li> <li>4. Mujeres con PE moderada/severa de inicio tardío, con manifestaciones de la enfermedad tras las 34SG: n = 11 y n = 1 (en total, 12 PE tardía).</li> </ol> <p>2ª COHORTE:</p> <p>16 embarazadas entre 26-46ª se sometieron a un cribado en tres fases: a las 11-13SG, 24-26SG, y 30-32SG y conformaron 2 grupos:</p>

		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Embarazo fisiológico: 10.</li> <li>2. PE grave de aparición precoz, manifestando enfermedad entre las 28-33SG: 6.</li> </ol> <p>Los criterios de exclusión fueron las mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida, los embarazos multifetales, las mujeres embarazadas con enfermedades severas, las mujeres con fetos con aneuploidías y las mujeres con parto vaginal.</p> <p>Las muestras sanguíneas y placentarias se obtuvieron en el momento del parto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placentarias: antes de 10min tras alumbramiento, muestra de un grueso de 5mm atravesando toda la placenta, desde la superficie fetal hasta la materna, en un punto a medio camino entre el cordón umbilical y el borde de la placenta, en una zona libre de anomalías evidentes, como recomienda Burton et al. La muestra se lavó con SF al 0,9% y se introdujo en nitrógeno líquido almacenándose a -80°C.</li> <li>- Sanguíneas: en tubos con EDTA, centrifugados durante 20min a 4°C, para posteriormente recolectar el plasma y recentrifugarlo por 10min.</li> </ul>
Resultados relevantes	Se analizaron muestras placentarias y sanguíneas de 12 mujeres, 3 de cada grupo de la primera cohorte. Con las muestras placentarias, se identificaron 232 miARNs sobreexpresados y 141 miARNs infraexpresados en las mujeres que desarrollaron PE de inicio temprano EOPE, en comparación con los 117 miARNs sobreexpresados y 219 infraexpresados en las mujeres con PE de inicio tardío, demostrándose un completo desacuerdo entre los miARNs alterados en una u otra	

modalidad de la enfermedad. Respecto al análisis mediante muestras plasmáticas, la expresión de los miARNs depende de la semana de gestación en la que se obtuvieron, difiriendo los miARNs alterados entre las muestras obtenidas en los partos a las 28-33SG (cluster1), de las obtenidas en los partos a las 36-40SG (cluster2). El cluster 2 se dividió en dos subgrupos; se observó la sobreexpresión de 10miARNs y la infraexpresión de 182 miARNs en los casos en que se producía un inicio de PE tardío.

Entre los miARNs alterados, se identificaron 291 miARNs cuya alteración en la expresión se daba tanto en la PE de inicio temprano EOPE como en la de inicio tardío LOPE. Entre estos, se incluyen miARNs específicos de los trofoblastos, como los 42 miARNs codificados por el miARN gen cluster del cromosoma 19 (CpreeMC, miR-371-3) y los 33 miARNs codificados por el miARN gen cluster del cromosoma 14 (CMC14).

Sin embargo, no se encontraron coincidencias en los miARNs que se encontraban sobreexpresados en la PE de inicio temprano/tardío; es más, en la PE de inicio tardío, ninguno de los miARNs sobreexpresados estaba codificado por el C19 o el C14, al contrario de lo que ocurría en la PE de inicio temprano, en que 46 de los miARNs sobreexpresados estaban codificados por el C19, y 35 por el C14.

En cambio, a la hora de analizar los miARNs infraexpresados, solo un miARN fue codificado por C19 y C14 en la PE de inicio temprano EOPE, en contraste con lo que ocurriría con la PE de inicio tardío, en que 42 fueron codificados por C19 y 39 por C14. 2 de los miARNs infraexpresados estaban presentes tanto en la PE de inicio tardío como en la de temprano.

A nivel plasmático, en la PE de inicio tardío se observaron 192 miARNs alterados: 10 elevados, 182 infraexpresados; de estos, 35 se originaron del C19 y 36 del C14. En la PE de inicio temprano EOPE, todos los miARNs alterados se expresaron a la baja, y ninguno fue codificado por C19 o C14.

	<p>2 miARNs mostraron una expresión notablemente elevada en plasma en las mujeres con riesgo de PE de inicio temprano EOPE, el miR-423-5p y miR-519<sup>a</sup>-3p. Para comprobar el potencial del 423 para el diagnóstico precoz de la PE a las 11-13SG, se realizó un estudio retrospectivo en una segunda cohorte (n=16) de mujeres embarazadas, a las que se les sometió a un cribado en tres fases (1r, 2º, 3r trimestre). 6 de las 16 desarrollaron PE de inicio temprano EOPE, 3 de las cuales tenían historial de PE de inicio temprano en gestaciones anteriores. Pese a que la aparición de la sintomatología no se dio hasta las 28SG, los niveles de 423 mostraban una gran diferencia en su expresión entre las mujeres que desarrollaron la PE y las que no a las 11-13SG.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>Se ha demostrado que la expresión de los microARNs en la PE de inicio temprano EOPE y tardío es diferente. Pese a ser los mismos 291 miARNs los que se encuentran alterados, la dirección de su expresión (sobre/infra), es contraria entre ambas modalidades, incluyendo aquellos codificados por C19 (expresado exclusivamente en los cromosomas paternos), C14 (maternos) y el miR-371-3. La comparación entre la expresión de miARNs en el plasma y placenta en embarazos sin PE mostró mayor cantidad de miARNs sobreexpresados entre las semanas 28-33,5SG comparándose con las semanas 38-40 (264 vs 83 miARNs, respectivamente). Además, de estos miARNs sobreexpresados entre las semanas 28-33,5, 47 fueron codificados por C19MC/ miR-371-3 cluster y 41 por el C14MC cluster.</p> <p>La disminución de los miARNs con expresión alterada en las fases avanzadas del embarazo podría explicarse por la disminución de la liberación de los exosomas placentarios al plasma en este periodo, siendo especialmente reducida la liberación de exosomas trofoblásticos.</p> <p>En este estudio se muestra cambios en la expresión de los miARN: miR-532-5p, miR-423-5p, miR-127-3p, miR-539-5p, miR-629-5p y let-7c-5p por primera vez, demostrándose además el gran potencial diagnóstico para la PE de inicio temprano EOPE del miR-423-5p basándose en su</p>

	<p>determinación cuantitativa en plasma sanguíneo a las 11SG, antes de la manifestación de los signos clínicos de la enfermedad.</p> <p>A la luz de los resultados anteriores, se ha concluido que la expresión de los miRNAs en muestras de plasma sanguíneo de mujeres con PE en comparación con muestras de un embarazo normal debe corregirse en función de la edad gestacional, dada su gran dependencia al momento del embarazo.</p>
Conclusiones del estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- miR-127-3p es el principal regulador postranscripcional, influye en la placentación en mamíferos y es un regulador de las células pluripotenciales y de la diferenciación en los blastocitos tardíos.</li> <li>- miR-539-5p influye en la fragmentación mitocondrial y la apoptosis celular mediante la regulación postranscripcional de PHB2, coordinador de vías del metabolismo celular y la inflamación.</li> <li>- let-7 juega un papel clave en la proliferación de citotrofoblastos</li> <li>- miR-629-5p en la motilidad e invasión celular</li> <li>- miR-423-5p en la inhibición de la transcripción del receptor de progesterona y en la regulación de la foliculogénesis y esteroidogénesis en los ovarios</li> <li>- miR532 en la trombosis</li> </ul> <p>La importancia funcional de estos miARN en el contexto de la patogénesis de la EP aún debe ser confirmada y aclarada.</p>
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
7	10.21873/invivo.12044

Cita bibliográfica (Vancouver)	Mavreli, D., Lykoudi, A., Lambrou, G., Papaioannou, G., Vrachnis, N., Kalantaridou, S., Papantoniou, N., & Kolialexi, A. (2020). Deep sequencing identified dysregulated circulating MicroRNAs in late onset Preeclampsia. <i>In Vivo</i> , 34(5), 2317–2324. <a href="https://doi.org/10.21873/invivo.12044">https://doi.org/10.21873/invivo.12044</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La detección de PE se lleva a cabo mediante el análisis de marcadores químicos (sFlt1, PAPP-A, VEGF, PlGF), biofísicos (UtA-PI, pulsatilidad de las arterias uterinas), y características maternas (etnia, edad...). El algoritmo que combina el análisis de factores maternos, la medición de la TA, de la UtA-PI y de la concentración de PlGF en suero materno ha dado los mejores resultados, y aun así, la tasa de detección es del 75% para la PE de inicio temprano, y del 47% para el inicio tardío, con una tasa de falsos positivos del 10% en este último caso. Dichos valores evidencian la necesidad de identificar biomarcadores con valor predictivo de la PE, especialmente, de inicio tardío.
	Objetivo del estudio	El objetivo es describir la expresión global de los microARNs durante el primer trimestre de embarazo de las mujeres que posteriormente desarrollarían PE de inicio tardío en comparación con los embarazos sin complicaciones.
Metodología	Tipo de estudio	Cohortes.
	Año de realización	2020.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.

	<p>Población y muestra</p>	<p>Muestras plasmáticas de 2437 mujeres embarazadas caucásicas entre las 11-13(+6d) SG sometidas a cribado prenatal en el primer trimestre de aneuploidías fetales mediante marcadores ultrasonográficos y bioquímicos. Las muestras de 34 mujeres (17 EOPE y 17 LOPE) se dividieron de forma aleatorizada entre muestras para el screening y muestras para la verificación. En la fase de cribado se compararon muestras plasmáticas obtenidas durante el primer trimestre de 10 mujeres, de las cuales 5 desarrollarían PE de inicio tardío y 5 tendrían un transcurso normal del embarazo. En la segunda fase, de verificación, se realizó un estudio de cohortes con 12 casos y 12 controles para la confirmación de los resultados obtenidos en el primer estudio, confirmando así la diferencia de expresión de los miARN detectados en la primera fase del estudio, ahora mediante qRT-PCR.</p> <p>El estudio se centra en la detección de biomarcadores para el diagnóstico precoz de la PE de inicio tardío, el tipo de PE más prevalente (85%). Las mujeres incluidas en este estudio tenían un embarazo simple, con neonatos fenotípicamente normales y en el momento de la obtención de la muestra, estaban normotensas y no recibían ninguna medicación.</p>
<p>Resultados relevantes</p>		<p>1682 miARNs identificados en el plasma materno durante el primer trimestre: 387 sobreexpresados, 95 infraexpresados, 1200 expresión similar entre grupo PE y control</p> <p>La expresión diferencial de miR-99b-5p y miR-23b-5p entre las mujeres con PE tardía y grupo control fue verificada mediante el uso de la reacción</p>

	<p>en cadena de polimerasa; ambos se encontraban infraexpresados en las mujeres con riesgo de PE tardía</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>Idealmente, el análisis de biomarcadores de microARN debería poder identificar a las mujeres con riesgo de PE de inicio tardío lo antes posible, aprovechando el cribado de aneuploidías fetales realizado a finales del tercer trimestre. En un estudio de Tomofeeva et al., el miR-423-5 era identificado como biomarcador candidato para el diagnóstico precoz de la PE de inicio temprano EOPE. El presente estudio, por el contrario, se centra en la identificación de biomarcadores para la PE tardía, obteniendo resultados concluyentes acerca de 2 miARNs:</p> <p>El miR-99b-5p se relaciona con la supervivencia celular, proliferación, alteraciones en el AND y confiere cardioprotección. La administración de metformina en ratas con niveles de miR-99b-5p disminuidos mejoró su función cardiovascular y renal y restauró los niveles de dicho miARN. Pese a que no se conoce la relación que pudiera tener el miR-23b-5p con la aparición de LOPE (se trata de un miR del cluster 23/27/24 que regula genes relacionados con el ciclo celular, proliferación celular, diferenciación y neovascularización), se ha descubierto que juega un papel importante en la producción de citoquinas y de factores de crecimiento, lo que pudiera derivar en daño vascular.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>En conclusión, dos miARN que podrían servir como biomarcadores de LOPE: miR-23b-5p y miR-99b-5p podrían ser biomarcadores de pronóstico para el cribado prenatal y podrían guiar el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas.</p> <p>Sin embargo, se requieren nuevos estudios con cohortes heterogéneas más amplias para validar los datos obtenidos y orientar el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas.</p>
<p>Valoración</p>	<p>Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)</p>

Bibliografía (revisión dirigida)	
--	--

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
8	10.3390/cells11152428

Cita bibliográfica (Vancouver)	Ogoyama, M., Takahashi, H., Suzuki, H., Ohkuchi, A., Fujiwara, H., & Takizawa, T. (2022). Non-Coding RNAs and Prediction of Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy. <i>Cells</i> , 11(15). <a href="https://doi.org/10.3390/cells11152428">https://doi.org/10.3390/cells11152428</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La PE es una enfermedad que ocurre entre el 2-8% de los embarazos y es la mayor causa de morbimortalidad maternal y perinatal. Estudios recientes muestran que los ARNnc se encuentran expresados en gran cantidad tanto en la placenta (trofoblastos) como en la sangre materna (pues las vellosidades coriónicas están en contacto con la sangre materna). Por lo tanto, las mujeres embarazadas que desarrollan PE podrían tener ARNnc expresado de forma anormal desde el inicio de la gestación, lo que permitiría, mediante técnicas mínimamente invasivas como la extracción sanguínea, identificar ARNnc circulantes anormales y permitir el diagnóstico precoz de PE.
	Objetivo del estudio	Resumir los hallazgos acerca de los ARNnc sobreexpresados en la placenta humana en el embarazo prematuro, así como presentar los ARNnc presentes en la sangre materna asociados o con valor

		predictivo para la PE durante el primer trimestre de embarazo.
Metodología	Tipo de estudio	Revisión bibliográfica.
	Año de realización	2022.
	Técnica de recogida de datos	-
	Población y muestra	-
Resultados relevantes	<p>Las vellosidades placentarias están en contacto directo con la sangre materna, razón por la cual se entiende que se estudie la concentración de miARN placentarios en la sangre materna. Luo et al. realizaron un análisis de secuenciación de ARN de la placenta y el plasma de mujeres embarazadas tempranas y enumeraron los miRNAs expresados. Los miRNAs C19MC representaban el 30-40% de los miRNAs, y el más altamente expresado tanto en la placenta como en el plasma fue el miR-21 del cromosoma 17. Además, el análisis por RT-PCR del plasma materno 1 día antes y 3 días después del parto reveló que la expresión de C19MC disminuyó notablemente después del parto, lo que indica que los miRNAs C19MC se expresaron exclusivamente durante el embarazo. Miura et al. también examinaron el perfil de miARN del plasma materno. Extrajeron 82 miRNAs que se expresaban a niveles +100 veces superiores en la placenta que en el plasma. Entre los miRNAs examinados, los niveles de expresión de 24 disminuyeron después del parto y se reportaron como "miRNAs asociados al embarazo".</p> <p>Es importante señalar que el 66,7 y el 20,8% de estos miRNAs procedían de C19MC y C14MC, respectivamente. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los miRNAs C19MC y C14MC juegan un papel crucial en la placentación. C19 y C14 juegan un papel importante en la invasión EVT así como el tumorogénesis a través de la inhibición de genes diana. Además, estos clusters también ejercen efectos antivirales en las células de los trofoblastos.</p>	

Mong et al. se centran en la invasión trofoblástica y descubren que el C19MC miARNs suprime dicha invasión, por lo que, a la inversa, la represión de la expresión del C19 promueve la invasión trofoblástica.

Hromadnikova et al se centra en el C19, mostrando que miR-517-5p, miR-518b, y miR-520h se encontraban sobreexpresados en el plasma de las mujeres que posteriormente desarrollaron PE, siendo miR-517-5p el más preciso para el diagnóstico de PE, con una especificidad de 86,2% y una sensibilidad del 43%.

También analizaron la expresión de los miARN que se encontraban en los exosomas plasmáticos, vesículas extracelulares liberadas por multitud de células, incluidos los trofoblastos. El análisis de exosomas plasmáticos maternos obtenidos de 43 mujeres que desarrollaron PE y 102 mujeres sanas mostró resultados contradictorios, pues los niveles de miARNs del C19MC fueron ligeramente menores en las mujeres que desarrollaron PE, al contrario de lo indicado por las muestras plasmáticas. La razón de las fluctuaciones de los niveles de los miARN y la discrepancia encontrada entre la expresión en los exosomas y el plasma aún no se conoce, por lo que se necesita más investigación acerca de este suceso.

La expresión de miR-210, un miARN cuya expresión se ve inducida por la hipoxia, parece estar asociada con la capacidad de invasión de los trofoblastos extravelosos del lecho placentario. Hayder et al. compara la concentración de este miARN a lo largo del embarazo (placentas en 1T, 2T, a término y post), y los resultados indican que la concentración de miR-210 es mayor en las placentas del 1T, y decrece con el avance de la gestación. La sobreexpresión de miR-210 suprime la invasión y migración de los trofoblastos, mientras que lo contrario sucede cuando su expresión se ve disminuida.

Jiang et al. estudia el nivel de expresión de miR-520g, un miARN del cluster C19MC, comparando muestras de 19 mujeres embarazadas que desarrollaron PE y 19 sanas. Los resultados mostraron que los niveles de mir520 fueron significativamente elevados durante el primer trimestre en las mujeres que después desarrollarían PE comprándose con los

	<p>análisis realizados en las mismas mujeres en el segundo y tercer trimestre, lo que sugiere que la expresión elevada de este miARN en la placenta tiene potencial como biomarcador para el diagnóstico de la PE durante el primer trimestre.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>Basándose en estos descubrimientos, sería posible detectar cambios en la expresión de C19MC gracias a la conducta de las células trofoblásticas tempranas, pues mostrarían una invasión trofoblástica insuficiente. Dicha alteración en la expresión de los miARN también sería medible en muestras sanguíneas maternas, por lo que el C19MC tiene potencial para convertirse en un biomarcador para la predicción precoz de la PE. Pese a que las embarazadas con PE muestren niveles anormales de expresión de miARN placentarios desde los inicios del embarazo, estos miARNs son difíciles de analizar, pues las biopsias de corión suelen realizarse solo cuando existe una sospecha de cromosomopatía. Por esta razón, existen dificultades a la hora de aplicar el análisis de miARN placentario o coriónico como biomarcador del desarrollo de PE. Sin embargo, las últimas investigaciones muestran como la expresión elevada de ARNnc en la placenta afecta también a los niveles de dicho miARN en la sangre materna durante el embarazo. Smith et al, mediante la secuenciación de miARN placentario y plasmático, confirmó que aquellos miARN que se mostraban sobreexpresados a nivel placentario producían también un aumento de su expresión a nivel plasmático. Además, la expresión de miARNs placentarios como el C19 y C14 es similar a nivel sérico durante la gestación, por lo que si la invasión trofoblástica falla al inicio de la gestación, se observarían cambios a nivel de la expresión génica en la circulación materna. Actualmente no está claro si las muestras de plasma o de suero son más útiles para evaluar los ncRNAs circulantes. En los análisis de secuenciación de miARN, los miARN maternos no difieren significativamente entre el plasma y el suero; sin embargo, los niveles de expresión de algunos miRNAs parecen diferir notablemente.</p>

Conclusiones del estudio	<p>Pese a que los ARNnc aquí descritos tienen potencial para convertirse en predictores de la PE durante el primer trimestre, la información actualmente es limitada, y es importante destacar que ninguno de estos miARN ha demostrado por completo su capacidad predictiva para los grupos de alto-riesgo de PE.</p> <p>Se necesita identificar más biomarcadores candidatos mediante el análisis bioinformático, así como más estudios de cohortes prospectivos, con muestras sanguíneas de mujeres con embarazos prematuros para el desarrollo de modelos de predicción de PE.</p> <p>Los análisis previos de la expresión de los ARNnc en la sangre materna de embarazos prematuros establecen como resultado el estudio de aparición de todos los tipos de PE. Por esta razón es necesario desarrollar estudios más específicos, pues el resultado que debería importarnos es la predicción del desarrollo de la preeclampsia pretérmino, más concretamente, la de inicio precoz EOPE, pues es la que se relaciona en mayor medida con la prematuridad del feto por un adelanto del parto.</p>
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
9	10.1186/S12916-022-02495-X

Cita bibliográfica (Vancouver)	<p>Bao, S., Zhou, T., Yan, C., Bao, J., Yang, F., Chao, S., Zhou, M., &amp; Xu, Z. (2022). A blood-based miRNA signature for early non-invasive diagnosis of preeclampsia. <i>BMC Medicine</i>, 20(1). <a href="https://doi.org/10.1186/S12916-022-02495-X">https://doi.org/10.1186/S12916-022-02495-X</a></p>
--------------------------------	--

Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	Los miARNs, responsables de la expresión génica postranscripcional, se caracterizan por su gran estabilidad y larga vida en suero, plasma y orina, lo que los hace aptos para considerarse posibles biomarcadores para el diagnóstico de la PE, pues estos se liberan en el plasma por las células trofoblásticas y se relacionan con la edad gestacional y el desarrollo placentario. Se realiza un estudio con cohortes retrospectivas y prospectivas en tres fases para la identificación y validación de miARNs sanguíneos para el diagnóstico precoz no invasivo de la PE.
	Objetivo del estudio	Identificar miARNs aptos para el diagnóstico precoz de la PE de forma no invasiva.
Metodología	Tipo de estudio	Cohortes.
	Año de realización	2022.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	50 mujeres divididas en dos cohortes: 1ª COHORTE: 10 pacientes con clínica de PE para secuenciación de miARN 2º COHORTE: 20 pacientes con PE y 20 controles (n = 40) para verificación de los miARN candidatos a ser biomarcadores.  En la fase de descubrimiento, realizamos una secuenciación de miARN en una cohorte retrospectiva (cohorte 1) para el cribado de todo el genoma de los biomarcadores de miRNA candidatos a ser biomarcadores, posteriormente, se verificaron los niveles de expresión de los

		<p>biomarcadores de miRNA candidatos en 20 pacientes con EP y 20 controles sanos de la cohorte 2 de WMU mediante qRTPCR para identificar que miRNAs servían como biomarcadores robustos.</p> <p>En la fase de entrenamiento, se identificó una firma de miRNA para el diagnóstico precoz de la EP (miR2PE-score).</p> <p>En la fase de validación, el rendimiento de miR2PE-score se evaluó por primera vez en dos cohortes multinacionales independientes.</p>
<p>Resultados relevantes</p>	<p>Se compararon 2888 perfiles de miRNAs derivados de la secuenciación de microARNs de 5 placentas de pacientes con PE y 5 placentas de mujeres sanas, control. Mediante dicha comparación se consiguieron identificar 5 miRNAs expresados de forma distinta (DEmiRNAs). De estos, 2 estaban sobreexpresados (miR-19a-3p y miR-520f-5p) y 3 infraexpresados (miR-584-5p, miR-196b-5p y miR-1299).</p> <p>Además, se examinó si existía correlación entre la expresión de los niveles de estos 5 DEmiRNAs y la clínica asociada a la posible aparición de PE, concluyendo que 4 de 5 se asociaban al menos con una de dichas características (edad, BMI durante el embarazo, BUN/CREA...).</p> <p>Posteriormente, se evaluó la capacidad diagnóstica de estos 4 DEmiRNAs con muestras placentarias de 20 mujeres sanas y 20 mujeres con PE, resultando miR-584-5p y miR-196b-5p los miARNs con mejor capacidad diagnóstica.</p> <p>A partir de estas 2 moléculas, se estableció el miR2PE-score para el diagnóstico de la PE, usando el modelo de regresión logística de Firth, mediante el cual se limitó la puntuación de 0 a 1, siendo puntuaciones &gt; 0,5 indicadores de riesgo elevado de padecer PE.</p> <p>Tras esto y para verificar si el miR2PE-score era efectivo también con muestras sanguíneas, se realiza un análisis en las cohortes 3 y 4, verificándose la efectividad del sistema, pues los dos biomarcadores también se encuentran infraexpresados cuando se analiza su</p>	

	<p>secuenciación a partir de muestras leucocitarias, demostrando así que el miR2PE-score permite la predicción de la PE de forma mínimamente invasiva.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>La PE es una enfermedad sistémica que afecta al 2-4% de las embarazadas y que pone en riesgo vital a las madres y recién nacidos. El uso profiláctico de aspirina en bajas dosis antes de la 16SG parece ser beneficioso en aquellas embarazadas con un alto riesgo de PE, pero la sintomatología de la PE es inespecífica, por lo que la detección precoz de esta en mujeres con alto riesgo resulta un reto. Pese a las técnicas diagnósticas convencionales (medición de la TA, proteinuria...) no existe un criterio definido para el diagnóstico de la PE, pues dichos valores difieren según la raza, el índice de masa corporal o las comorbilidades maternas.</p> <p>Diversos estudios se han llevado a cabo para la identificación de miARNs eficaces para el diagnóstico de la PE, hasta el momento los resultados no habían sido satisfactorios, por esta razón es de gran importancia la búsqueda de un biomarcador de miARN viable y de obtención mínimamente invasiva para el diagnóstico de la PE.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>El estudio permite el desarrollo y validación de un test para la detección de miARNs (2 en concreto) eficaces para el diagnóstico precoz de la PE de forma mínimamente invasiva.</p>
<p>Valoración</p>	<p>Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)</p>
<p>Bibliografía (revisión dirigida)</p>	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
10	10.3892/BR.2015.524

Cita bibliográfica (Vancouver)	LI, Q., LONG, A., JIANG, L., CAI, L., XIE, L., GU, J., CHEN, X., & TAN, L. (2015). Quantification of preeclampsia-related microRNAs in maternal serum. <i>Biomedical Reports</i> , 3(6), 792–796. <a href="https://doi.org/10.3892/BR.2015.524">https://doi.org/10.3892/BR.2015.524</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La PE es una enfermedad multisistémica que afecta al 2-8% de las gestaciones y de la que aún no se conoce al completo su mecanismo fisiopatológico, pese a que el defecto en la placentación parece jugar un papel importante en su desarrollo. Los microARNs placentarios se encuentran presentes en la circulación materna dada su secreción por diversas células. Así, la desregulación de la expresión de ciertos microARNs puede ser detectada a nivel sérico, y por tanto, servir como potenciales biomarcadores para el cribado precoz de la PE.
	Objetivo del estudio	Cuantificar la expresión de 10 microARNs placentarios reportados como alterados a nivel sérico. En estudios anteriores para evaluar así su potencial diagnóstico.
Metodología	Tipo de estudio	Casos controles retrospectivo.
	Año de realización	2015.
	Técnica de recogida de datos	Recogida de datos cuantitativos.
	Población y muestra	62 mujeres divididas en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Casos: n = 32</li> <li>- Controles: n = 32</li> </ul>
Resultados relevantes	Al medirse la expresión de diversos miRs en suero en 32 mujeres con PE y 32 controles, los resultados muestran que los niveles de miR-152, miR-	

	<p>183, y miR-210 estaban elevados en embarazos con PE en comparación con el grupo control desde la 20SG (desde el segundo trimestre), manteniéndose dichos niveles elevados hasta el tercer trimestre. La expresión de miR-182 solo se vio aumentada a partir del tercer trimestre en las mujeres con PE.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas a nivel sérico en la expresión de miR-1, miR-328, miR-363, miR-377, miR-500 y miR-584, pese a verse su expresión reducida en las mujeres con PE a nivel placentario.</p> <p>La elevación de miR-152, miR-183 y miR-210 durante las 20-24SG puede ser una característica predictora de la aparición de preeclampsia de inicio tardío.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>El presente estudio ha cuantificado los niveles de expresión de 10 microARNs a nivel sérico materno desregulados en la placenta de las mujeres que padecen preeclampsia. Se han identificado 4 microARNs regulados al alza (miR-152, miR-182, miR-183, miR-210) durante el tercer trimestre, mostrando 3 de estos (a excepción del miR-182), una alteración desde el segundo trimestre. En consonancia con estos resultados, los resultados del estudio llevado a cabo por Zhang et al. mostrarían una expresión significativamente elevada del miR-210 en plasma en las mujeres con PE y una correlación positiva entre sus niveles de expresión y la gravedad de la patología.</p> <p>Los otros 6 microARNs analizados (miR-1, miR-328, miR-183, miR-363, miR-377, miR-500, miR-584) no mostraron diferencias significativas a nivel sérico durante los 3 trimestres. Este fenómeno podría explicarse por la apoptosis excesiva de los trofoblastos placentarios.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>Los resultados obtenidos en este estudio difieren de otros; la inconsistencia de los resultados puede deberse a la diferencia en la edad gestacional de las mujeres que participaron en el estudio, de la severidad de la patología y de los diferentes métodos experimentales utilizados. En</p>

	definitiva, el presente estudio identifica una elevación del miR-152, miR-183 y miR-210 desde el segundo trimestre en los embarazos complicados con PE, lo que indica el potencial de los miARNs extracelulares para discriminar a las pacientes con riesgo de desarrollo de PE de aquellas con embarazos de evolución normal. Teniendo en cuenta que el tamaño muestral de este estudio es pequeño, las conclusiones obtenidas por el mismo requieren una confirmación adicional con la elaboración de más estudios con poblaciones más grandes.
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Anexo 1. Ficha técnica para dar soporte a las revisiones bibliográficas

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
11	10.1002/jcp.29286

Cita bibliográfica (Vancouver)	Hemmatzadeh, M., Shomali, N., Yousefzadeh, Y., Mohammadi, H., Ghasemzadeh, A., & Yousefi, M. (2020). MicroRNAs: Small molecules with a large impact on pre-eclampsia. <i>Journal of Cellular Physiology</i> , 235(4), 3235–3248. <a href="https://doi.org/10.1002/jcp.29286">https://doi.org/10.1002/jcp.29286</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	Los cambios en el tejido vascular placentario son un punto crucial en el desarrollo de PE. Existen hipótesis acerca de las micropartículas proinflamatorias liberadas por los trofoblastos y su relación con el desarrollo de los síntomas propios de la PE al liberarse a la circulación materna. La

		desregulación de los miARN está implicada en multitud de enfermedades, entre las que se encuentran la DM, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y artritis reumatoide.
	Objetivo del estudio	Demostrar la relación entre la alteración de determinados microARNs y el desarrollo de PE.
Metodología	Tipo de estudio	Revisión bibliográfica.
	Año de realización	2020.
	Técnica de recogida de datos	Recogida de datos cuantitativos.
	Población y muestra	Gestantes con/sin preeclampsia.
Resultados relevantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 91 miARNs muestran niveles de expresión alterados en las placentas con PE respecto a las placentas sanas: miR-26, miR-155, miR-181a, miR-195, miR-196, y miR-están sobreexpresados, mientras que miR-223 y miR-144 están infraexpresados en las placentas con PE.</li> <li>- MiR-144 se encuentra sobreexpresado en PE severa y leve, y es un importante regulador de la isquemia e hipoxia.</li> <li>- El desarrollo temprano de la placenta suele producirse en un entorno relativamente hipóxico, lo que conduce a la invasión de trofoblastos y a la angiogenesis. Por el contrario, la hipoxia placentaria después del primer trimestre del embarazo humano se ha asociado a lesiones del trofoblasto; en pacientes con placenta PE, miARNs angiogénicos han mostrado estar sobreexpresados, entre los que se encuentran miR -20a, miR -20b, and miR -17.</li> <li>- miR-155 y miR-210 son los microARNs más estudiados como posibles biomarcadores para el diagnóstico precoz de PE por su relación con el aumento de muerte celular programada y la</li> </ul>	

	<p>respuesta inmunitaria alterada: miR-210 está aumentado en las 15-18 semanas de gestación en las pacientes con PE; este microARN se encuentra inducido por HIF-1alfa durante la hypoxia, promoviendo la supervivencia celular, el metabolism de las mitocondrias, y la reparación del ADN durante la isquemia placentaria.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>El miR-210 y el miR-155 parecen ser los microARNs con mayor potencial como biomarcadores para el diagnóstico de PE. El miR-210 fué identificado por primera vez en los trofoblastos, regulando el metabolismo del hierro en respuesta al estrés hipóxico, representando un defecto en la placentación. Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de miR-210 provoca una invasion y migración trofoblástica reducida.</p> <p>El miR-155 contrinbuye a la patogénesis de la PE mediante la disminución de factores angiogénicos. Además, se ha demostrado que juega un rol esencial en la homeostasis vascular. En un estudio realizado con cultivos de las células endoteliales primarias del cordon umbilical llevado a cabo por Liu y Yang en 2015, un inhibidor de miR-155 (antagomir-155) impidió la disfunción vascular mediada por el factor de necrosis tumoral alfa, lo que sugiere una importante relación entre las concentraciones de dicho miARN y posterior desarrollo de PE.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>Aunque la causa principal de la PE sigue sin estar clara, los miRNAs detectados en fluidos y tejidos circulantes ofrecen su utilidad como biomarcadores potenciales y amplían nuestros conocimientos sobre cómo controlan la expresión génica alterando diferentes procesos celulares principales. Estudios recientes han demostrado el valor pronóstico de los miRNAs en suero/plasma materno en pacientes con PE debido a sus perfiles de expresión diferencial en la placenta. Además, la aclaración de importantes papeles funcionales de los miRNAs desregulados podría aclarar vías críticas asociadas a la PE. Sin embargo se requieren más estudios in vivo, como los modelos de knockout génico</p>

	o la expresión de miRNAs específicos de la placenta para poder explicar el papel crucial de los miARN en la PE.
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
12	10.1016/j.preghy.2019.05.010

Cita bibliográfica (Vancouver)	Youssef, H. M. G., & Marei, E. S. (2019). Association of MicroRNA-210 and MicroRNA-155 with severity of preeclampsia. <i>Pregnancy Hypertension, 17</i> , 49–53. <a href="https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.05.010">https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.05.010</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	Ciertos microARNs desregulados encontrados en las mujeres que desarrollan PE son moduladores específicos de la placenta, el hígado, cerebro, el sistema inmunitario y del riñón, lo que explica que la PE se trate de una enfermedad multisistémica. En la PE, el proceso de placentación anormal resulta en la alteración de la diferenciación de los citotrofoblastos, en apoptosis celular y en alteración de la invasión de las arterias espirales, lo que supone una disminución del flujo sanguíneo aportado a la placenta, y en consecuencia, un aumento del estrés oxidativo placentario.  El miR-210 se considera un microARN relacionado con la hipoxia. Su sobreexpresión se correlaciona con la inhibición de la migración y de la capacidad

		<p>de invasión de los trofoblastos, y con la inducción de la actividad de diversos factores de transcripción intracelulares.</p> <p>La sobreexpresión de miR-155 contribuye a la PE mediante la regulación de factores reguladores de la angiogénesis durante el embarazo. La disminución de este factor se traduce en isquemia local y en aumento del estrés oxidativo.</p>
	Objetivo del estudio	Determinar la relación entre la expresión de miR-210 y miR-155 en la PE severa y leve, en comparación con el grupo control, así como descubrir una posible asociación entre dichas concentraciones y la severidad de la enfermedad.
Metodología	Tipo de estudio	Casos control.
	Año de realización	2019.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	<p>50 mujeres embarazadas, divididas en los siguientes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PE severa (n = 18)</li> <li>- PE leve (n = 12)</li> <li>- Grupo control (n = 20)</li> </ul> <p>Los criterios de exclusión incluyeron a las mujeres embarazadas con complicaciones no relacionadas con el embarazo o enfermedades sistémicas conocidas.</p> <p>Se midió la TA de todas las participantes para la determinación de la TAM. Además, se obtuvieron muestras sanguíneas en los momentos previos al</p>

	<p>parto, separándose el suero del plasma mediante centrifugación.</p> <p>No hubo diferencias significativas en la edad materna, la paridad, los niveles de hemoglobina, urea, creatinina e INR entre las mujeres con PE y las mujeres del grupo control.</p>
Resultados relevantes	<p>Se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional en el momento del parto, en los niveles de albúmina sérica, de albúmina en orina, de ALT, AST miR-210, miR-155 y niveles de TAS, TAD Y TAM entre las mujeres con PE/control. Además, se realizaron más cesáreas en el grupo de mujeres con PE que en el grupo control.</p> <p>El microARN-210 se correlaciona inversamente con la edad gestacional y el peso al nacer de los recién nacidos, y positivamente con la TAS, TAD, TAM y creatinina, urea y albúmina en orina.</p> <p>En el grupo con PE (n = 30) no se encontró una correlación significativa entre el miR-155 y la paridad, la edad gestacional, TAS, TAD, TAM ABP, ALT, AST, creatinina, urea, albúmina sérica o en orina y peso al nacer.</p> <p>Se encontraron diferencias significativas en la expresión de miR-210 y miR-155 entre los grupos con PE severa, leve y control.</p> <p>Los niveles de miR-210 se vieron sobreexpresados en las mujeres con PE, siendo mayores en las mujeres con PE severa (<math>7.63 \pm 2.93</math> PE severa en comparación con <math>3.21 \pm 1.84</math> PE leve, <math>1.02 \pm 0.06</math>: control); los niveles de miR-155 también se vieron sobreexpresados en las mujeres con PE (en menor magnitud), pero estos se vieron más elevados en las mujeres con PE leve (<math>3.00 \pm 0.51</math> PE leve en comparación con <math>2.87 \pm 0.48</math> PE severa, <math>1.40 \pm 0.35</math>).</p>
Discusión planteada	<p>Los resultados del presente estudio demuestran que en el grupo con PE se produce un aumento significativo de la expresión tanto de miR-210 como de miR-155, resultados que concuerdan con los de estudios anteriores. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de</p>

	<p>miR-155 entre los grupos con PE leve y severa (<math>p = 0,466</math>). Estas correlaciones directas altamente significativas entre MicroRNA-210 con los parámetros clínicos y bioquímicos de gravedad de la preeclampsia proponen considerar al MicroRNA-210 como un biomarcador pronóstico de la gravedad de la preeclampsia. Este hallazgo es consistente con lo reportado por Kelsey et al. en su revisión de que el microRNA-210 está regulado al alza en la PE y la multitud de funciones del microRNA-210 podría afectar a diferentes vías durante la PE, como la disfunción mitocondrial, la angiogénesis y el sistema inmunitario.</p> <p>Aunque la expresión del microARN-155 está regulada al alza en el grupo con preeclampsia en este estudio, no existe una diferencia significativa en la expresión de microRNA-155 entre los subgrupos de preeclampsia leve y grave, lo que no concuerda con lo observado por Gan et al. [18]. Quizás tal vez se deba a la diferencia en el momento de la recogida de muestras, pues en dicho estudio se obtuvieron al principio del embarazo y en el presente estudio, se tomaron en el momento del parto.</p>
Conclusiones del estudio	Este estudio confirma la presencia de elevación de miR-210 y miR-155 a nivel sérico en los embarazos preeclámpicos en comparación con los embarazos sanos. Otro descubrimiento de este estudio es la correlación directa entre los niveles de miR-210 y la severidad de la patología.
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
13	10.1371/journal.pone.0171756

Cita bibliográfica (Vancouver)	Hromadnikova, I., Kotlabova, K., Ivankova, K., & Krofta, L. (2017). First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR. <i>PloS One</i> , 12(2) (no pagination). <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171756">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171756</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	Este estudio piloto teoriza acerca del potencial de los microARNs que conforman el cluster C19MC para diferenciar desde el inicio de la gestación a las mujeres que desarrollarán hipertensión gestacional de las que seguirán un transcurso fisiológico del embarazo. El cribado de miR-520h extracelular por si solo o en conjunto con el análisis de miR-518b obtenido de las muestras plasmáticas de las mujeres que participaron en el estudio permitió la identificación de una proporción significativa de las que posteriormente desarrollarían preeclampsia.
	Objetivo del estudio	Identificar nuevos biomarcadores para el diagnóstico de complicaciones relacionadas con el embarazo.
Metodología	Tipo de estudio	Cohortes.
	Año de realización	2017.
	Técnica de recogida de datos	Recogida de datos cuantitativos.
	Población y muestra	n = 97 mujeres incluidas en el estudio: - Preeclampsia: n = 21 - Restricción del crecimiento intrauterino: n = 18 - Mujeres con embarazos sanos: n = 58 De las mujeres que desarrollaron preeclampsia (n = 21), 7 se clasificaron como preeclampsia leve y 14 con preeclampsia severa; 6 requirieron finalizar la

		gestación antes de las 34SG, mientras que las 15 restantes superaron las 34SG.
Resultados relevantes	<p>El cluster C19MC es un cluster específico de los primates localizado en el cromosoma 19 humano. Este contiene 46 genes de microARNs que codifican 58 miARNs maduros, y se encuentra casi exclusivamente en la placenta (se han encontrado niveles bajos en las células embrionarias, los testículos y algunos tumores). Los niveles de C19MC en plasma aumentan con el avance del embarazo, disminuyendo drásticamente tras el parto. Se observaron valores elevados de miR-517-5p, miR-518b, miR-520h durante el primer trimestre de gestación de las mujeres que desarrollarían preeclampsia en comparación con las mujeres con embarazos fisiológicos. Por el contrario, no se observaron diferencias en las concentraciones de miR-516b-5p, miR-517-5p, miR-518b, miR-520a-5p, miR-520h, miR-525-5p entre el grupo control y las mujeres destinadas a desarrollar crecimiento intrauterino restringido.</p> <p>El MiR-517-5p predijo la preeclampsia con una sensibilidad del 42,9% y una especificidad del 86,2%. El cribado durante el primer trimestre mediante la combinación de los 6 microARNs estudiados miR-516b-5p, miR-517-5p, miR-518b, miR-520a-5p, miR-520h y miR-525-5p identificó a las mujeres con riesgo de desarrollo de preeclampsia con una especificidad del 90,8% y una sensibilidad del 20,6%.</p>	
Discusión planteada	<p>Los factores genéticos son los responsables de más de la mitad de los casos de incidencia de la preeclampsia, contribuyendo los genes maternos de forma mayoritaria, prevaleciendo sobre la expresión génica fetal. Pese a esto, también pueden darse efectos por emparejamiento, por la interacción entre los genes paternos y maternos. El C19MC es un cluster que se expresa de forma casi exclusiva en la placenta a partir de un alelo heredado de la rama paterna. Los microARNs pertenecientes a C19MC se expresan predominantemente en los trofoblastos, aunque también se han detectado en los testículos, células embrionarias y tumores específicos. La expresión de C19MC va en aumento desde el inicio de la gestación hasta</p>	

	<p>el tercer trimestre, descendiendo de forma brusca tras el parto. Este estudio muestra como la sobreexpresión de los miRs de C19MC circulantes se presenta desde la gestación temprana en aquellas mujeres destinadas a padecer preeclampsia, centrándose en la elevación de los niveles de miR-517-5p, que parece tener el mayor valor predictivo.</p> <p>Desafortunadamente, el cribado de los microARNs de C19MC no obtuvo valores predictivos válidos para el diagnóstico de la restricción del crecimiento intrauterino.</p> <p>La predicción precoz del desarrollo de PE permitiría una intervención temprana para mejorar los resultados, no obstante, se necesitan otros estudio a gran escala para evaluar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo del biomarcador miR-517-5p en relación con no solo el desarrollo o no de preeclampsia, sino con la severidad de esta, la aparición de sintomatología específica y los requerimientos para el parto (si este deberá inducirse o no).</p>
Conclusiones del estudio	<p>El C19MC juega un rol fundamental en la patogénesis de las enfermedades de origen placentario relacionadas con el embarazo. En este estudio se demuestra que existe una desregulación a nivel plasmático de microARNs pertenecientes al cluster C19MC en aquellas mujeres que desarrollan preeclampsia desde el primer trimestre del embarazo, y que por tanto, dichos genes pueden relacionarse con la fisiopatología de la enfermedad, promoviendo su inducción.</p>
Valoración	<p>Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)</p>
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
14	10.3390/ijms20122972

Cita bibliográfica (Vancouver)	Hromadnikova, I., Dvorakova, L., Kotlabova, K., & Krofta, L. (2019). The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 20(12). <a href="https://doi.org/10.3390/ijms20122972">https://doi.org/10.3390/ijms20122972</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	Estudios anteriores han analizado los niveles de C19MC en plasma materno y suero para discutir su eficacia para la predicción de complicaciones asociadas al embarazo. En este estudio se analiza la capacidad para el diagnóstico de los exosomas, vesículas de origen endosomal liberadas al espacio celular por, entre otras células, los trofoblastos. El cluster C19MC representa un conjunto de biomarcadores que se encuentran en plasma y suero materno durante la gestación, liberados por la placenta a la circulación materna en los exosomas. Dado que dicho conjunto también se expresa en otros tejidos, para este estudio se han seleccionado aquellos miARNs del cluster que solo se expresan (o lo hacen de forma abundante) en la placenta y que tienen el mayor potencial diagnóstico (detección del 100% en plasma materno desde el inicio del embarazo hasta el embarazo a término).
	Objetivo del estudio	Verificar si la cuantificación de C19MC en los exosomas presentes en el plasma materno permitiría la diferenciación entre mujeres con predisposición al desarrollo de PE y mujeres con un curso normal del embarazo durante las etapas tempranas de la

		gestación, y por tanto, supondría una mejora diagnóstica.
Metodología	Tipo de estudio	Cohortes, casos control retrospectivo.
	Año de realización	2019.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	265 gestantes, divididas en cuatro grupos: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Controles: n = 102</li> <li>2. Hipertensión gestacional: n = 57</li> <li>3. Preeclampsia: n= 43</li> <li>4. Crecimiento intrauterino restringido: n = 63</li> </ol>
Resultados relevantes	<p>El miR-517-5p, miR-520a-5p y miR-525-5p infraexpresados a nivel exosomal en el plasma materno durante el primer trimestre de gestación en mujeres que posteriormente desarrollaron PE e hipertensión gestacional.</p> <p>Alta precisión durante el primer trimestre de los miARNs incluidos en C19MC para la identificación de mujeres con riesgo de desarrollo de PE e hipertensión gestacional: niveles disminuidos de miR-517-5p (AUC 0.634, p = 0.022, 27.91% sensibilidad con 10.0% tasa falsos positivos), miR-520a-5p (AUC 0.699, p &lt; 0.001, 41.86% sensibilidad con 10.0% tasa falsos positivos) and miR-525-5p (AUC 0.698, p &lt; 0.001, 39.53% sensibilidad con 10.0% tasa falsos positivos) en una proporción substancial de madres que posteriormente desarrollarían PE.</p> <p>La combinación de estos biomarcadores para el diagnóstico obtuvo mejores resultados que su uso individual.</p>	
Discusión planteada	La expresión de los microARNs de C19MC es idéntica en los exosomas encontrados a nivel plasmático en el primer trimestre que en los tejidos placentarios en pacientes que posteriormente desarrollaron HG, PE y FGR.	

	<p>En las mujeres con PE, se observó una infraexpresión de 11 de los 15 miARNs de C19MC incluidos para su estudio: 515-5p, 517-5p, 518b, 518-5p, 519a, 519d, 520a-5p, 520h, 524-5p, 525-5p y 526a. Tras obtener las muestras plasmáticas y acotar el análisis a aquellos miARN con potencial diagnóstico (miR-519d, miR-520a-5p, miR-520h, miR-524-5p, miR-525-5p, and miR-526a), se identificaron niveles disminuidos en los exosomas de miR-517-5p, miR-520a-5p, miR-525-5p en las pacientes que desarrollarían PE, lo que coincide con la expresión a observada a nivel del tejido placentario.</p> <p>Los resultados obtenidos son opuestos a los resultados de estudios previos de los mismos autores, en que la sobreexpresión de miARNs de CC19MC en plasma materno se relacionó con el desarrollo de hipertensión gestacional y preeclampsia. Los autores defienden que los perfiles de expresión disímiles de microRNAs C19MC entre el plasma materno y los exosomas del plasma materno pueden estar influidos por compilaciones derivadas de varios factores.</p> <p>En el caso de la preeclampsia, la precisión diagnóstica de 517-5p es prácticamente idéntica cuando se analiza en exosomas o en muestras plasmáticas completas; sin embargo, el perfil de microARN del exosoma plasmático materno C19MC mejoró significativamente la precisión predictiva de 520a-5p y 525-5p comparándose con los valores obtenidos del análisis de dichos miARNs en muestras plasmáticas completas.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>Se confirma la hipótesis de que los exosomas liberados a la circulación sistémica resultan ser una fuente no invasiva de moléculas útiles para la predicción de preeclampsia, siendo los miARNs de expresión aberrante indicadores de alteraciones en las células de las que provienen (en este caso, trofoblastos).</p> <p>La única debilidad de este enfoque es que el cribado de microARN C19MC en los exosomas plasmáticos no es capaz de diferenciar durante el primer trimestre de gestación entre las mujeres que más tarde desarrollar GH y las que desarrollan PE, ya que la regulación a la baja</p>

	de los mismos biomarcadores (miR-517-5p, miR-520a-5p, y miR-525-5p) está presente desde el inicio de la gestación.
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
15	10.1042/BSR20210874

Cita bibliográfica (Vancouver)	Witvrouwen, I., Mannaerts, D., Ratajczak, J., Boeren, E., Faes, E., van Craenenbroeck, A. H., Jacquemyn, Y., & van Craenenbroeck, E. M. (2021). MicroRNAs targeting VEGF are related to vascular dysfunction in preeclampsia. <i>Bioscience Reports</i> , 41(8). <a href="https://doi.org/10.1042/BSR20210874">https://doi.org/10.1042/BSR20210874</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La adaptación vascular al embarazo requiere de una compleja interacción entre varios factores, entre los que se encuentra el VEGF, el factor de crecimiento endotelial vascular. El VEGF es un importante regulador del proceso de placentación, pues se encarga de la regulación de la angiogénesis y tiene un importante rol respecto al crecimiento de las células endoteliales. Actualmente existe cierta controversia en relación con cuáles son los niveles de VEGF en la circulación sanguínea que se relacionan con la PE o por el contrario, son propios de un embarazo sano. En este estudio se analizan

		los niveles de microARNs reguladores de la expresión de VEGF.
	Objetivo del estudio	Estudiar la expresión de 5 miRs circulantes relacionados con la expresión del VEGF y su relación con la función vascular y el desarrollo de estrés oxidativo en embarazos sanos y en embarazos con PE.
Metodología	Tipo de estudio	Casos control prospectivo.
	Año de realización	2021.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	54 embarazadas: 30 con embarazos sanos y 24 con PE de inicio temprano.  Las muestras sanguíneas se tomaron entre las 22-36SG y las mediciones de la función vascular entre las 22-36SG en las mujeres con embarazos sanos; en las mujeres con PE ambas tomas se realizaron a las 25-33SG. En estas últimas, la medición de la proteinuria se detectó y cuantificó mediante una colección de orina de 24h. Las muestras se recogieron en tubos con EDTA, y se centrifugaron durante 30min tras su recogida a temperatura ambiente; posteriormente se almacenaron a -80°C.
Resultados relevantes	<p>Características de las pacientes: en PE: mayor TA, recuento plaquetario menor.</p> <p>Niveles plasmáticos de miARNs relacionados con VEGF: los niveles de miR-16 se vieron disminuidos y los de miR-200c aumentados en las mujeres con PE en relación con las mujeres con embarazos sanos. Mientras que una concentración elevada de miR-16 se relaciona con una</p>	

	<p>mejoría en la función endotelial, un aumento en los niveles de miR-200c se relaciona con el aumento de resistencia arterial.</p> <p>No se observó ningún tipo de correlación entre las alteraciones en la expresión de los miARNs mencionados y el recuento plaquetario, la aparición de proteinuria, la concentración de creatinina (mayor en mujeres con PE comparándose con valores fisiológicos durante embarazo) ni la inflamación sistémica.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>Mientras que los niveles de VEGF disminuidos se muestran repetidamente en el tejido placentario a término después de la PE, los datos relativos a los niveles circulantes de VEGF varían, ya que algunos estudios muestran un aumento del VEGF circulante, mientras que otros informan de niveles disminuidos o sin cambios en la PE. Dado que algunos miARNs regulan regulación del desarrollo placentario, y tras conocer que una expresión alterada de ciertos miARN se asocia al desarrollo de PE, en este estudio se procede al estudio de los microARNs miR-16, miR-29b, miR-126 y miR-200c, pues son miRs relacionados con la expresión placentaria de VEGF.</p> <p>El estudio demostró una regulación a la baja del miR-16 circulante, y una regulación a la alta del miR-200c.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El miR-16 se relaciona con la alteración de la vasodilatación endotelial periférica observada en la PE, así como con la angiogénesis placentaria por modulación de la expresión de VEGF y otros factores angiogénicos. Este microARNs es capaz de inhibir significativamente la proliferación celular, promoviendo además la apoptosis. Además, concentraciones elevadas de dicho miR aumentan la secreción y expresión de factores antiinflamatorios, como interleuquinas y el TNF, factor de necrosis tumoral alfa (por lo que concentraciones disminuidas también disminuirían la secreción de sustancias antiinflamatorias).</li> <li>- El miR-200c desempeña un papel fundamental en el desarrollo del estrés oxidativo. MiR-200c no sólo regula la expresión del</li> </ul>

	<p>VEGF y de su receptor Flt1 en líneas celulares endometriales, sino que también induce la apoptosis de los trofoblastos a través de la inhibición del mecanismo Wnt/<math>\beta</math>-catenina.</p> <p>El principal punto fuerte del presente estudio es el enfoque en la PE temprana. Sin embargo, la edad gestacional en el momento de la recogida de las muestras era ligeramente diferente entre las mujeres sanas y con PE, lo que podría haber influenciado en los niveles de miARN, A pesar de esta diferencia en la edad gestacional, la relación entre la PE precoz y dos miARN importantes de la vía del VEGF sugiere que estos miARN desempeñan un papel crítico en el funcionamiento de la enfermedad. En este estudio se cuantificaron los miARN circulantes en lugar de los miARN placentarios pues dada su gran estabilidad en el plasma, y su obtención de forma menos invasiva, se cree que podrían ser de gran valor para la predicción, diagnóstico o monitorización de la PE.</p>
Conclusiones del estudio	<p>Estos hallazgos sugieren una desregulación post-transcripcional de la vía VEGF en la PE e identifican a miR-16 y miR-200c como posibles biomarcadores diagnósticos de la PE. Mientras que los niveles plasmáticos de miR-200c coinciden con los de las muestras de placenta, los resultados sobre miR-16 circulante contrastan con los obtenidos de las muestras placentarias, por lo que los hallazgos obtenidos de este estudio son generadores de hipótesis y necesitan de nuevas investigaciones para su confirmación.</p>
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
16	10.1016/j.ajog.2019.11.1286

Cita bibliográfica (Vancouver)	Lip, S. V, Boekschoten, M. V, Hooiveld, G. J., van Pampus, M. G., Scherjon, S. A., Plösch, T., & Faas, M. M. (2020). Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function. <i>American Journal of Obstetrics &amp; Gynecology</i> , 222(5), 497.e1-497.e12. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1286">https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1286</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	Diversos estudios han demostrado que las concentraciones de ciertos miRs en difieren entre las mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia y las que no. Para comprobar este hecho, en este estudio se midieron los niveles de expresión de estos miRs mediante muestras plasmáticas de mujeres embarazadas con preeclampsia de inicio temprano (EOPE), mujeres con embarazos sanos y mujeres no embarazadas. Posteriormente se sometió a las células endoteliales a transfección (proceso por el cual se introducen ácidos nucleicos en las células) de imitadores de los microARNs que se observaron elevados en las mujeres con PE para evaluar si su función se veía alterada. Esto se realizó evaluando las propiedades endoteliales in vitro, y en la cicatrización de heridas, para evaluar los efectos en la capacidad de las células de migración y proliferación celular.
	Objetivo del estudio	Comparar las concentraciones de los miARNs en las mujeres con preeclampsia, embarazos sanos y no embarazadas, así como evaluar el efecto de 3 de los miARNs sobreexpresados en las células endoteliales in vitro.
Metodología	Tipo de estudio	Casos controles.

	Año de realización	2020.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	<p>30 mujeres divididas en tres grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No embarazadas: n = 10</li> <li>- Embarazadas sanas: n = 10</li> <li>- Embarazadas con PE: n = 10</li> </ul> <p>Las muestras se obtuvieron de la vena antecubital, se recogieron en tubos con EDTA y se centrifugaron durante 10min a 4°C, almacenándose posteriormente a -80°C. Además, se aislaron células endoteliales del cordón umbilical de embarazos a término sin complicaciones (sin preeclampsia, enfermedades autoinmunes ni crecimiento intrauterino restringido) para su posterior estudio.</p>
Resultados relevantes	<p>No se encontraron diferencias significativas en los niveles de miARNs entre las mujeres no embarazadas y las que tuvieron un embarazo sano. Entre las mujeres con PE y las mujeres embarazadas sanas sí se encontraron diferencias: se observaron sobreexpresados 6 precursores de miARNs y 19 miARNs; y un miARN infraexpresado.</p> <p>Tras la técnica de micro rayos se realizó una comprobación de los resultados mediante PCR. Se evaluó la expresión de los 3 miARNs que presentaban una mayor diferencia en su expresión en comparación con el grupo 2 (miR-574-5p, miR-1972, miR-4793-3p), confirmándose los resultados.</p> <p>Los valores de miR-574-5p y miR-1972 se ven elevados en las mujeres con PE en comparación al resto de grupos (2,3).</p> <p>Los niveles de miR-4793-3p se ven elevados tanto en las mujeres con PE como en las mujeres no embarazadas, en comparación con las mujeres con embarazos sanos (grupo 2).</p> <p>El miR-1972 reduce de forma significativa la capacidad de las células</p>	

	<p>endoteliales para formar estructuras capilares (estudio in vitro).</p> <p>El miR-574-5p afecta negativamente la capacidad de proliferación y migración de las células endoteliales (estudio realizado mediante la observación de la capacidad de regeneración celular en heridas con células endoteliales transfectadas).</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>La contribución principal de este estudio reside en la detección de tres miARNs alterados en los grupos incluidos en el mismo. Por ejemplo, miR-1972 y miR-4793-3p no habían sido mencionados en ninguno de los estudios anteriores que evaluaban la expresión de miARN en la preeclampsia frente al embarazo sano. Además, el hecho de que este sea el tercer estudio que relaciona este miARN específico con la preeclampsia puede indicar un papel importante de miR574-5p en su desarrollo y/o la patogénesis de la enfermedad.</p> <p>Cabe destacar, además, que los miARNs estudiados no forman parte de los miARNs expresados en la placenta. Esto no implica de forma automática que no puedan provenir de la placenta, sin embargo, cabe considerar la posibilidad de que los miARNs alterados a nivel plasmático pudieran también derivar de células inmunitarias o de células endoteliales alteradas.</p> <p>Los miARN cuyas concentraciones difieren durante la preeclampsia pueden ser moduladores de la función endotelial en la preeclampsia. Los hallazgos del estudio encajan con la comprensión actual de la fisiopatología de la preeclampsia. La placenta mal establecida en la preeclampsia de inicio temprano produce muchos factores proinflamatorios y antiangiogénicos (que podrían incluir los miARN hallados en el estudio) en la circulación materna.</p>
<p>Conclusiones del estudio</p>	<p>En conclusión, este estudio demuestra que la preeclampsia de inicio precoz se asocia a cambios en los miRNAs plasmáticos en comparación con el embarazo sano, por lo que se requieren más estudios para comprobar si esto se da también en la preeclampsia de aparición tardía.</p>

	Dos de los miARN más elevados (miR-574-5p y miR-1972) influenciaron significativamente la función angiogénica endotelial en los ensayos in vitro. Se postula que, además de las vías bien establecidas que contribuyen a esta enfermedad multifactorial (p. ej., señalización de sFlt-1, el factor de crecimiento endotelial vascular, las citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ y el sistema renina-angiotensina), los microARNs contribuyen a la patogénesis de la PE afectando a la función angiogénica endotelial vascular.
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
17	10.1016/j.ejogrb.2021.06.032

Cita bibliográfica (Vancouver)	Liao, G., Cheng, D., Li, J., & Hu, S. (2021). Clinical significance of microRNA-320a and insulin-like growth factor-1 receptor in early-onset preeclampsia patients. <i>European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology</i> , 263, 164–170. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.032">https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.032</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	Pese al gran desarrollo de la medicina en los últimos años, aún no se han descubierto los agentes farmacológicos idóneos para el tratamiento de la PE de inicio temprano (EOPE).  Los microARNs se encuentran ampliamente expresados en los tejidos de los órganos reproductivos, y se ha demostrado que su desregulación puede provocar alteraciones en la

		<p>formación de la placenta y derivar en patologías relacionadas con el embarazo. Diversos estudios han demostrado la relación entre algunos miRs y la progresión de la EOPE. Dado que el miR-320a regula el comportamiento de las células trofoblásticas, el presente estudio tiene como objetivo demostrar el potencial de dicho miR para el diagnóstico o predicción de la EOPE mediante una serie de experimentos moleculares.</p>
	Objetivo del estudio	<p>Demostrar el potencial como biomarcador para el diagnóstico y predicción de la EOPE del miR-320<sup>a</sup>.</p>
Metodología	Tipo de estudio	<p>Casos control.</p>
	Año de realización	<p>2021.</p>
	Técnica de recogida de datos	<p>Registro de datos cuantitativos.</p>
	Población y muestra	<p>105 mujeres divididas en dos grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Control: n = 35</li> <li>- Casos, mujeres con preeclampsia de inicio temprano: n = 70</li> </ul> <p>Las muestras sanguíneas se obtuvieron de la vena cubital de las mujeres embarazadas en el primer día de admisión. Dichas muestras se centrifugaron a 4°C (2000rpm) por 10min. Posteriormente se almacenaron a -80°C. También se analizaron los niveles de proteína en orina/24h, la tensión arterial media, así como diversos factores bioquímicos como la creatinina sérica (SCR), el nitrógeno ureico en sangre (BUN), el ácido úrico (UA) y la albúmina (ALB); además, se realizó un recuento plaquetario.</p>

<p>Resultados relevantes</p>	<p>Evidencia de diferencias significativas en cuanto a la TAM, excreción de proteína en 24h, SCR, UA, ALB, recuento plaquetario e incidencia de edema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El BUN y el peso materno no mostraron diferencias significativas</li> <li>- Destaca el aumento de la TAM, proteinuria y edema, siendo superior no solo en relación con las mujeres control, sino siendo también superiores dichos niveles al comparar EOPE severa &gt; leve.</li> <li>- Los niveles de SCR y UA no mostraron diferencias entre las mujeres con EOPE leve y las mujeres control, pero sí mostraron niveles muy elevados en las mujeres con EOPE severa.</li> <li>- Los niveles de ALB en mujeres con EOPE se ven disminuidos, especialmente en las mujeres con EOPE severa.</li> <li>- Las mujeres con EOPE severa muestran un recuento plaquetario y un peso materno disminuido en comparación con las mujeres con EOPE leve y control, entre las cuales no se encontraron diferencias significativas.</li> </ul> <p>Los niveles de miR-320a séricos se vieron elevados en mujeres con EOPE, siendo su elevación mayor en los casos de preeclampsia severa que en los de leve. La elevación de su nivel de expresión se correlaciona positivamente con la TAM, proteinuria y SCR, y negativamente con los niveles de ALB y el recuento plaquetario. Además, existe una correlación negativa entre el miR-320a y el IGF-1R en suero (miR aumentado, IGF disminuido). El IGF se relaciona con el desarrollo placentario.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>El presente estudio reveló que miR-320a (miR que regula la proliferación celular de los trofoblastos, su invasión y apoptosis) estaba aberrantemente elevado en la EOPE y mostró su potencial como posible biomarcador para el diagnóstico clínico de la EOPE mediante el abordaje de los niveles de IGF-1R. Estudios anteriores proponen que el IGF-1R muestra una estrecha relación con el desarrollo placentario y el fetal.</p>

	<p>En el presente estudio, mediante una serie de predicciones y experimentos, se identificó el IGF-1R como gen diana de miR320a: la expresión de IGF-1R se redujo drásticamente en la EOPE, y los pacientes con EOPE grave mostraron una expresión de IGF-1R notablemente inferior a la de los pacientes con EOPE leve.</p>
Conclusiones del estudio	<p>Hasta el momento, se trata del primer estudio en que se evidencia la función del IGF en la predicción y diagnóstico de la EOPE. Pese a esto, el estudio tiene una serie de limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El tamaño de la muestra, reducido.</li> <li>- La incapacidad para identificar el mecanismo regulatorio del miR y el IGF (solo se identifica la correlación negativa entre ellos).</li> </ul> <p>Dado que la resistencia a la insulina juega un importante rol tanto en el desarrollo de obesidad como de PE, y el miR-320a promueve la resistencia a la insulina en el tejido adiposo y las células endoteliales mediante la regulación del IGF-1R, se ha especulado acerca de si es esta la vía por la que se promueve el desarrollo de EOPE.</p>
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
18	10.1371/journal.pone.0188845

Cita bibliográfica (Vancouver)	<p>Kaitu'u-Lino, T. J., Brownfoot, F. C., Beard, S., Cannon, P., Hastie, R., Nguyen, T. V., Binder, N. K., Tong, S., &amp; Hannan, N. J. (2018). Combining metformin and esomeprazole is additive in reducing sFlt-1</p>
--------------------------------	--

		secretion and decreasing endothelial dysfunction – implications for treating preeclampsia. <i>PLoS ONE</i> , 13(2). <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188845">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188845</a>
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La patogénesis de la PE incluye la liberación de factores anti angiogénicos a la circulación materna, entre los que se encuentran el sFlt-1 y el sEng, ambas moléculas cuya liberación provoca una disfunción vascular endotelial que deriva en el fallo multisistémico propio de la PE. La identificación de un tratamiento médico que permitiera reducir la liberación de este factor, y por tanto, disminuir la lesión tisular, podría ser una nueva vía terapéutica para la prevención o tratamiento de la enfermedad. Recientemente se ha descubierto que el tratamiento mediante la combinación de esomeprazol y metformina, ambos fármacos seguros durante el embarazo, tiene potencial para tratar y prevenir la preeclampsia.
	Objetivo del estudio	Comprobar si la combinación de metformina y esomeprazol a bajas dosis tiene un efecto sinérgico o aditivo con respecto a la reducción de la secreción de sFlt-1 y sEng en comparación con su uso por separado; comprobar que el tratamiento con estos fármacos mitiga la disfunción endotelial.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio preclínico, ensayo en tejidos <i>in vitro</i> .
	Año de realización	2018.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.

	Población y muestra	<p>Estudio llevado a cabo en tejido humanos <i>in vitro</i> a los que se les indujo la disfunción endotelial mediante la administración de un factor de necrosis tumoral.</p> <p>Tejido placentario (n = 3 placentas) y células extraídas de las venas del cordón umbilical (n = 5 cordones umbilicales).</p>
Resultados relevantes	<p>Aunque la mayor parte de al liberación de sFlt-1 procede de la placenta, existen otras fuentes, como las células endoteliales.</p> <p>En los citotrofblastos primarios, la administración por separado de bajas dosis de metformina o de esomeprazol no alteró de forma significativa la liberación de sFlt-1, mientras que sí que se observó una reducción significativa cuando estos se administraron de forma combinada con las mismas concentraciones.</p> <p>Al analizar el efecto combinado de estos fármacos en muestras de tejido placentario (mezcla heterogénea de células que preserva la arquitectura tisular e incluye la capa de sincitiotrofblastos, citotrofblastos, células inmunes y tejido estromal), se observaron los mismos resultados.</p> <p>Por el contrario, si que se observó una reducción significativa en la liberación de sFlt-1 con el tratamiento por separado de estos fármacos por parte de las células endoteliales primarias. Su combinación también supuso la reducción de la secreción, pero esta solo fue significativa en comparación a las células tratadas con esomeprazol (no hubo diferencias significativas en la reducción de sFlt-1 con la administración de metformina o metformina y esomeprazol combinados).</p> <p>Pese a que el tratamiento con metformina o esomeprazol ha demostrado su capacidad para reducir la secreción de sEng, al testarse su combinación en tejido placentario y células endoteliales primarias no se detectó una reducción en la secreción de este factor.</p>	
Discusión planteada	<p>El objetivo de este estudio es el investigar si la combinación de estos fármacos tiene un efecto sinérgico o aditivo en la reducción de la secreción de sFlt-1 y sEng, así como en la mejora en la disfunción</p>	

	<p>endotelial. En este estudio se demuestra que la combinación de estos fármacos si que es eficaz con respecto a la disminución de sFlt-1, lo que sugiere que esta combinación tiene potencial como posible tratamiento para la preeclampsia.</p> <p>Se ha comprobado que la sobreexpresión de sFlt-1 se correlaciona con hipertensión y proteinuria, ambos signos clínicos de la PE. Aunque la reducción del sFlt-1 no fue sinérgica, la habilidad que demostró la combinación de estos fármacos a bajas dosis para reducir la liberación del factor anti angiogénico subraya su potencial terapéutico. Además, también se observó un aumento en la expresión de VEGF (factor de crecimiento vascular tisular) en los trofoblastos tratados con metformina y esomeprazol, aunque la diferencia en la expresión de VEGF no difirió con respecto a aquellos trofoblastos tratados simplemente con metformina. No se observó ningún cambio en la expresión de VEGF en los tejidos placentarios.</p> <p>La combinación de metformina y esomeprazol no supuso una reducción significativa de la secreción de sEng, pero no se descarta que la combinación de estos fármacos a dosis más elevadas pudiera ser efectiva. La combinación de estos fármacos también ha demostrado la reducción de factores de vasoconstricción, siendo estos resultados de gran interés siendo la hipertensión el signo característico de la enfermedad.</p> <p>Puesto que estos fármacos tienen un perfil de seguridad elevado durante el embarazo, se propone la realización de ensayos clínicos que confirmen los resultados obtenidos en este estudio.</p>
Conclusiones del estudio	<p>Los resultados de la combinación de metformina y esomeprazol prueban su eficacia con respecto a la reducción de la liberación de sFlt-1 y la reducción de la disfunción endotelial en tejidos humanos in vitro, por lo que se requieren ensayos clínicos para comprobar si, en efecto, esta es una vía terapéutica eficaz para la preeclampsia.</p>
Valoración	<p>Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)</p>

Bibliografía (revisión dirigida)	
--	--

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
19	10.1016/J.EBIOM.2019.02.013

Cita bibliográfica (Vancouver)	Brownfoot, F. C., Hannan, N. J., Cannon, P., Nguyen, V., Hastie, R., Parry, L. J., Senadheera, S., Tuohey, L., Tong, S., & Kaitu'u-Lino, T. J. (2019). Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction. <i>EBioMedicine</i> , 41, 636. <a href="https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2019.02.013">https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2019.02.013</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	La fisiopatología de la PE se basa en el estrés oxidativo placentario, la inflamación y la hipoxia acompañados del exceso de secreción de factores anti-angiogénicos, entre los que se encuentran la sFlt-1 y la sEng a la circulación materna. Recientemente ha crecido el interés acerca de la reutilización de medicación con indicaciones diversas para el tratamiento de la PE mediante la regulación de los factores antioxidantes placentarios y la reducción de la hipoxia. Dado que una importante parte de la fisiopatología de la PE se basa en la inflamación sistémica por liberación de citoquinas proinflamatorias, otra vía terapéutica estudiada es su abordaje mediante medicación antiinflamatoria, entre la que se encuentra la Sulfalazina tanto para su prevención como su tratamiento. En este estudio se examinó la capacidad

		de la sulfasalazina para reducir o no la secreción de sFlt-1 y sEng y aumentar la secreción de PIGF para rescatar la disfunción endotelial propia de la PE.
	Objetivo del estudio	Estudiar los efectos de la sulfasalazina en la secreción de la sFlt-1, sEng y PIGF por parte de las células placentarias y endoteliales.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio preclínico.
	Año de realización	2019.
	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	Muestras de células endoteliales de cordón umbilical y de citotrofoblastos de n = 3 placentas sanas a término.  Muestras de tejido placentario de n = 4 mujeres con PE de inicio temprano.
Resultados relevantes	<p>La sulfasalazina redujo la secreción de sFlt-1 de las células endoteliales, los citotrofoblastos y las células placentarias de las mujeres diagnosticadas de PE de inicio temprano. La reducción de la secreción fue dosis-dependiente.</p> <p>La secreción de factor de crecimiento placentario también se vio aumentada de forma dosis-dependiente con la administración de sulfasalazina, correspondiente con un aumento de los microARNs para la codificación de esta proteína pro-angiogénica.</p> <p>La sulfasalazina redujo de forma dosis-dependiente la liberación de sEng por parte de las células endoteliales placentarias de las mujeres con PE pretérmino. La secreción de sEng se ve mediada por la molécula MMP 14, un proteasa que promueve la liberación de este factor a la circulación materna. Al analizar los efectos de la sulfasalazina sobre la expresión del</p>	

	<p>miARN codificante para la MMP 14, se observó una reducción en su expresión a nivel de las células placentarias.</p> <p>Dado que la preeclampsia se relaciona con un aumento de la expresión de factores proinflamatorios, entre los que se encuentran las citoquinas, se analizó en células in vitro los efectos de la sulfasalazina en células en que se había inducido la inflamación mediante la sobreexposición a TNF<math>\alpha</math>, una citoquina proinflamatoria. La sulfasalazina mostró su eficacia en la reducción de VCAM-1 (molécula asociada a la disfunción endotelial) en las células endoteliales, lo que suponía una mejora en la proliferación y migración celular.</p> <p>También se llevó a cabo un estudio para determinar si la sulfasalazina era eficaz para la dilatación de los vasos arteriales. Las arterias se aislaron del tejido del omento obtenido de mujeres a las que se les practicó una cesárea. Los tejidos tratados con sulfasalazina presentaron una relajación mayor a los tejidos en que no se administró dicho fármaco. Este efecto fue también dosis-dependiente. Dichos resultados sugieren que la sulfasalazina puede ser eficaz para inducir la dilatación de vasos previamente comprimidos, como pudieran ser las arterias espirales.</p>
<p>Discusión planteada</p>	<p>La PE es una de las complicaciones más graves del embarazo. En la actualidad no existe un tratamiento médico concreto, por lo que la inducción al parto de forma temprana es la única forma de frenar la progresión de la enfermedad, con las consecuencias que la prematuridad conlleva. Diferentes estudios han demostrado que las estatinas reducen la secreción de sFlt-1 por parte de tejido placentario, siendo la pravastatina la más estudiada por reducir además características claves en el desencadenamiento de la disfunción endotelial. Además, otros fármacos como el esomeprazol o la metformina han demostrado reducir de manera eficaz la secreción de sFlt-1 y sEng a partir de las células placentarias. En este estudio se investiga acerca de la capacidad de la sulfasalazina para convertirse en un tratamiento para la preeclampsia. En primer lugar, en este estudio se demuestra su capacidad para reducir la secreción de sFlt-1 y sEng por parte de células endoteliales primarias, citotrofoblastos y</p>

	<p>células placentarias en mujeres con PE de inicio temprano. Además, se demuestra que la sulfasalazina aumenta la secreción de PIGF por parte de los citotroblastos, reduce la disfunción endotelial, tiene propiedades vasodilatadoras y mejora la angiogénesis vascular.</p> <p>Este es el primer estudio en que se analiza el efecto de la sulfasalazina sobre moléculas pro/antiangiogénicas.</p> <p>La sulfasalazina parece ser un fármaco eficaz para la disfunción endotelial y vascular producida en la PE, pero deben analizarse los efectos del tratamiento mediante sulfasalazina a largo plazo en mujeres embarazadas, pues se han reportado casos de fallo renal y disfunción hepática. Pese a esto, dado que las embarazadas no toman fármacos hepatotóxicos, esta complicación sería extremadamente rara en las pacientes con preeclampsia.</p>
Conclusiones del estudio	<p>Dado que la sulfasalazina mitiga la producción de factores angiogénicos y la disfunción endotelial, resulta prometedora como posible prevención o tratamiento de la preeclampsia. A diferencia de otros medicamentos estudiados que son seguros durante el embarazo, como los inhibidores de la bomba de protones y metformina, la sulfasalazina tiene la ventaja añadida de ejercer efectos antiinflamatorios sistémicos. Por lo tanto, deben llevarse a cabo ensayos clínicos que examinen su potencial como tratamiento o prevención.</p>
Valoración	<p>Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)</p>
Bibliografía (revisión dirigida)	

Número de ficha (por orden)	Código de referencia interna
20	10.1111/1471-0528.16240

Cita bibliográfica (Vancouver)	Voto, L. S., & Zeitune, M. G. (2020). Re: Pravastatin for early-onset preeclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> , 127(8), 1036. <a href="https://doi.org/10.1111/1471-0528.16240">https://doi.org/10.1111/1471-0528.16240</a>	
Introducción	Resumen de la introducción (máximo 100 palabras)	<p>Aunque la aspirina a bajas dosis es actualmente el tratamiento profiláctico de la preeclampsia de elección, es necesario el descubrimiento de una estrategia terapéutica más eficaz. Dado que las estatinas inhiben la secreción de sFlt-1, estas se han considerado como posibles agentes para el tratamiento de la enfermedad, pues esta se caracteriza por una disfunción endotelial asociada a la elevación de sFlt-1, antagonista natural del factor de crecimiento endotelial, VEGF, así como a la disminución de los valores del factor de crecimiento placentario.</p> <p>Las estatinas están actualmente contraindicadas durante el embarazo y la lactancia, dada su capacidad para atravesar las membranas plasmáticas y su correlación con la aparición de malformaciones congénitas.</p>
	Objetivo del estudio	Investigar acerca de si la administración de pravastatina a bajas dosis (40mg/día) reduce los niveles de sFlt-1 y por tanto reduce la clínica de la preeclampsia, permitiendo así una prolongación del embarazo.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio doble ciego controlado con placebo.
	Año de realización	2019.

	Técnica de recogida de datos	Registro de datos cuantitativos.
	Población y muestra	62 mujeres con preeclampsia de inicio temprano divididas en dos grupos: el grupo que recibiría pravastatina 40mg/día (n = 30) y el grupo que recibiría el placebo (n = 32).
Resultados relevantes	<p>No hubo muertes maternas; si neonatales (3 muertes neonatales, pertenecientes al grupo de mujeres tratadas con el placebo).</p> <p>Los niveles de sFlt-1 plasmático fueron más bajos en el grupo que recibió el tratamiento con pravastatina que en el grupo que recibió el placebo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Las mujeres que recibieron la pravastatina tuvieron embarazos más largos en comparación con las mujeres que recibieron el placebo, aunque una vez más, las diferencias no fueron significativas.</p> <p>Una mayor proporción de los recién nacidos de las madres que recibieron el placebo desarrolló enterocolitis necrotizante y retinopatías.</p> <p>Ninguna mujer perteneciente al grupo tratado con pravastatina desarrollo efectos adversos relacionados con el tratamiento.</p>	
Discusión planteada	<p>No se encuentran diferencias con respecto a las concentraciones de sFlt-1 o el ratio sFlt-1/PIGF entre las mujeres que tomas pravastatina y las que no, por lo que por el momento no se puede demostrar su efectividad terapéutica. Se sospecha que la pravastatina, de forma profiláctica (antes de la aparición de la enfermedad) pudiera mejorar el perfil angiogénico de las mujeres susceptibles a desarrollar PE. Pese a que las muertes neonatales se produjeran en el grupo tratado con placebo, y que los embarazos de las mujeres con PE tuvieran una duración mayor (4 días) a los de las mujeres tratadas con placebo, este estudio no permite demostrar que esto se deba al tratamiento administrado.</p> <p>El estudio si demuestra que la pravastatina a bajas dosis resulta un fármacos seguro durante el embarazo, por lo que se requieren más estudios con poblaciones más amplias para probar su efectividad.</p>	

Conclusiones del estudio	El tratamiento con pravastatina 40mg/día fue bien tolerado por las mujeres con PE de inicio temprano y no provocó efectos adversos en las madres ni en su descendencia. Pese a esto, los resultados no evidencian que la administración de pravastatina sea eficaz para frenar la progresión de la enfermedad ya establecida. Se requieren más estudios para probar su efectividad con respecto a la prevención de la aparición de la enfermedad.
Valoración	Likert 4 (Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico)
Bibliografía (revisión dirigida)	

**Anexo 3. Valoración según relevancia en la pregunta de investigación (Escala Likert)**

Likert 1	Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar la exclusión)
Likert 2	Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
Likert 3	Relevante para la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
Likert 4	Relevante para la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

#### Anexo 4. Niveles de evidencia para el análisis cuantitativo (SIGN)

NE	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC ó EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC ó EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, RS de EC ó EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

#### Anexo 5. Grados de recomendación para estudios de análisis cuantitativo (SIGN)

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un meta-análisis, RS ó EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++ , directamente aplicable a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
C	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+