

Revisión de tema

Factores genéticos asociados al desarrollo de trombocitopenia en la preeclampsia.

Genetic factors associated to development of thrombocytopenia in preeclampsia.

Santiago Córdoba-García^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana Medellín (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Santiago Córdoba García
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5576-6973>
Facultad de Medicina
Universidad Pontificia Bolivariana Medellín (Colombia).
E-mail: santiago.cordobag@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 06 de junio de 2022.
ACEPTADO: 30 de octubre de 2022.

RESUMEN

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva que ocurre después de la semana 20 del embarazo, se caracteriza por causar daños en varios órganos del cuerpo humano, principalmente en el hígado y riñón, en razón a ello se evidenciara en los exámenes de laboratorio: proteinuria, aumento de las enzimas hepáticas, hemolisis, oliguria, aumento de los niveles de creatinina, trombocitopenia, etc. El hallazgo de una trombocitopenia durante la gestación siempre genera preocupación al personal clínico debido en gran parte a la multiplicidad de etiologías que se deben considerar para realizar un diagnóstico. En esta revisión de tema tiene como objetivo analizar la presencia de factores genéticos que predisponen o influyen en el desarrollo de la trombocitopenia en mujeres con preeclampsia, destacándole al lector la importancia que tienen los controles prenatales en la prevención de enfermedades en el embarazo, tener presente factores de riesgos asociados al desarrollo de patologías en las maternas y realiza el tratamiento oportuno para evitar complicaciones en el periodo de gestación. Se realizó una búsqueda en la literatura en las bases de datos MedLine (PubMed), Clinical Key y Science Direct, sin restricción en tiempo ni idioma, teniendo en cuenta los artículos que describieran los aspectos diagnósticos, los factores genéticos implicados en el desarrollo de trombocitopenia en la preeclampsia, obteniendo 57 artículos después del proceso de selección de los mismos.

Palabras clave: Trombocitopenia, preeclampsia, trombopoyesis, genética, megacariopoyesis.

ABSTRACT

Preeclampsia is a hypertensive disease that occurs after the 20 weeks of pregnancy, it is characterized by causing damage to various organs of the human body, mainly the liver and kidney, for this reason, it will be evidenced in laboratory tests: proteinuria, increased liver enzymes, hemolysis, oliguria, increased creatinine levels, thrombocytopenia, etc. The finding of thrombocytopenia during pregnancy always raises concern for clinicians due largely to the multiplicity of etiologies that must be considered to make a diagnosis. This topic review aims to analyze the presence of genetic factors that predispose or influence the development of thrombocytopenia in women with preeclampsia, highlighting to the reader the importance of prenatal controls in the prevention of diseases in pregnancy, keeping in mind risk factors associated with the development of pathologies in maternal and carry out the appropriate treatment to avoid complications in the gestation period. A literature search was conducted in the MedLine (PubMed), Clinical Key, and Science Direct databases, without restriction in time or language, considering the articles that described the diagnostic aspects, the genetic factors involved in the development of thrombocytopenia in preeclampsia, obtaining 57 articles after their selection process.

Key words: Thrombocytopenia, preeclampsia, thrombopoiesis, genetic, megakaryopoiesis.

Córdoba-García S. Factores genéticos asociados al desarrollo de trombocitopenia en la preeclampsia. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(4):77-83.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad hipertensiva del embarazo de origen multifactorial que afecta del 2% al 8% de todos los embarazos en el mundo, siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, esta enfermedad tiende a aparecer al final de la gestación, no obstante, este dato no es muy preciso ya que también se han registrado casos al inicio del embarazo.¹⁻⁴ En Colombia la PE es la complicación más frecuente en el embarazo, se estima que es responsable del 35% de las muertes maternas.^{5,6}

La hipertensión es el eje central de la PE, la cual es causada en parte por la insuficiencia placentaria, debido a la remodelación deficiente de la vasculatura materna mediada por marcadores angiogénicos, que posteriormente tendrán repercusiones renales, cardíacas, pulmonares, hepáticas, neurológicas, alteraciones hematológicas, restricciones del crecimiento fetal, mortinato y muerte materna.^{2,3,7-9}

El desarrollo de esta enfermedad en las maternas puede generar alteraciones en el funcionamiento fisiológico normal, siendo este una causa importante para el desarrollo de trombocitopenia en el embarazo, que se define como el recuento de plaquetas por debajo de $150 \times 10^3 / \mu\text{L}$.¹⁰⁻¹²

La aparición de trombocitopenia durante el embarazo no es causada únicamente por la PE, por lo que existen otras entidades que pueden causar disminución en la plaquetas, este es el caso de la trombocitopenia gestacional, caracterizada por ser de curso benigno y sin complicaciones maternas ni fetales, así mismo se ha descrito al síndrome de HELLP (hemólisis, aumento enzimas hepáticas y trombocitopenia) como causante de trombocitopenia de curso grave y complicado, la otra entidad que se mencionara es la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), enfermedad independiente del embarazo pero influir de múltiples maneras que se describirán más adelante.^{10,13,14}

Para cada una de las entidades ya mencionadas existen factores de riesgo que predisponen al desarrollo y evolución de la trombocitopenia durante el embarazo.^{13,14} En este caso se expondrán los factores genéticos que están involucrado en cada etiología ya mencionada, centrándose principalmente en la PE, así mismo se tendrán en cuenta los estilos de vida de las embarazadas, ya que se ha evidenciado que las mujeres con diabetes, obsesa y con hipertensión crónica tiende a incrementan el riesgo para desarrollar trombocitopenia en el embarazo, lo mencionado anteriormente se debería tener en cuenta al momento de realizar un control perinatal, ya que esto permitirá tener en cuenta factores de riesgo que puede provocar trombocitopenia durante el embarazo, logrando implementar la medidas adecuadas para cada caso evitando así complicaciones en el feto y la materna (dupla materno fetal).¹⁰⁻¹²

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos hipertensivos son la complicación más frecuente en el embarazo y son la segunda causa de muerte detrás de las hemorragias maternas.^{6,15} La PE es uno de los trastornos hipertensivos más comunes en el contexto mundial, con una incidencia que oscila entre 1,5%-16,7% de los embarazos, y está asociada directamente con el 15% de las muertes maternas, la PE aún se sigue considerando como una de las principales causas de morbilidad perinatal.^{14,16}

Para encasillar correctamente el termino de PE hay que tener varios criterios en cuenta: presión arterial $>140/90\text{mmHg}$, proteinuria $>30\text{mg}$ en muestra de 4 o 6 horas o $>300\text{mg}$ en una muestra de 24 horas, tiempo de gestación >20 semanas.^{2,15,17,18}

Las diferencias geográficas, sociales, económicas, raciales, antecedentes reproductivos y condiciones de salud (diabetes mellitus, obesidad, desnutrición, enfermedades renal) que tengan las mujeres embarazadas pueden explicar que a nivel mundial la preeclampsia es la segunda causa de muerte materna con estimaciones de al menos el 16% en los países ingresos medio bajos, hasta más del 25 % en ciertos países de América Latina con pésimas condiciones sociales, en los cuales gran parte de su población habita en zonas rurales, en donde los hospitales se encuentran lejos de estas comunidades, generando obstáculos en el acceso a centros de asistencia de salud para realizar controles prenatales, que reducirán el riesgo de muerte para la dupla materno fetal.^{6,19-21}

En el 2014 se estimó que Colombia tuvo una incidencia del 7% en mujeres con preeclampsia, además de esto se estipulo que la tasa de mortalidad era del 42×100.000 nacidos vivos.^{6,21}

El tipo de trombocitopenia con mayor incidencia es la gestacional que representa el 75% de los casos de trombocitopenia en maternas, seguido del síndrome HELLP que representan el 20 % y por último la PTI que corresponde a 3-4%.^{10,13,14}

ÓRGANOS IMPLICADOS EN LA TROMBOPOYESIS

La trombopoyesis es iniciada por la megacariopoyesis este es un proceso que ocurre principalmente en la médula ósea, pero también está presente en el saco vitelino, hígado fetal y el bazo durante el desarrollo temprano.^{22,23} Todo inicia gracias a una célula madre hematopoyética (HSC) que dará origen a los megacariocitos, estos se diferencian y maduran para producir y liberar las plaquetas hacia la circulación periférica.^{22,24}

La trombopoyetina es una proteína producida principalmente por el riñón y en menor proporción en el hígado y los vasos sanguíneos, esta hormona regula la maduración y diferenciación en la megacariopoyesis y la trombopoyesis.^{23,25} Además, existe gran

cantidad de citoquinas aportadas por el endotelio que contribuyen a regular el desarrollo del megacariocito hasta dar las plaquetas.²⁶

MOLÉCULAS INDISPENSABLES EN LA MEGACARIOPOYESIS Y LA TROMBOPOYESIS

La megacariopoyesis es un proceso que se encuentra regulado ampliamente por citocinas, hormonas y/o factores de crecimiento, que van a facilitar el crecimiento, maduración y regulación de la población del megacariocito, dentro de esas moléculas se encuentran: la trombopoyetina (TPO), las interleucinas (IL) 1,3,6 y 11, el factor de células totipotenciales (SCF), Factor de crecimiento insulínico tipo1 (IGF-1), Factor transformante de crecimiento (TGF), y el factor plaquetario 4 (PF4) y el ligando de quimiocina de motivo CC5 (CCL5), entre otras.²⁵⁻²⁷

La TPO va a cumplir un rol primordial, ya que va a estimular todas las etapas de la megacariopoyesis siendo indispensable para la proliferación, diferenciación, sobrevivencia, endomitosis y maduración de los megacariocitos.^{23,25-27} La unión de la TPO al su receptor Mpl va a permitir que se dé el inicio de múltiples vías de transducción de señales, incluidas JAK2, STAT3/STAT5, MAPK/ERK y PI3K/AKT. Específicamente la TPO induce la fosforilación de JAK2 y la activación de los factores de transcripción STAT3/STAT5, permitiendo la regulación de genes en el proceso de maduración del megacariocito. Además de esto va a tener gran importancia en la diferenciación de las HSC.^{26,28,29}

Es de gran relevancia mencionar la presencia de otras moléculas que van a tener influencia en la megacariopoyesis y, por lo tanto, en la trombopoyesis, entre ellas está el factor de crecimiento similar a la insulina, que estimula primero las HSC para migrar hacia el linaje del megacariocito, las interleucinas como la IL-1 α actúan sobre los megacariocitos maduros para provocar la ruptura y, por lo tanto, la liberación de plaquetas de la médula ósea a la circulación periférica.^{24,27,30}

La megacariopoyesis y la trombopoyesis va a estar regulada por ciertas moléculas que van a estar involucradas en diversos factores de transcripción, entre los que se incluyen GATA-1, FLI-1, RUNX1, GFI1B, SRF/MA, NF-E2. La alta expresión de c-kit, CD41 o del factor de Von Willebrand, van a estar implicados en el sesgo de la HSC para diferenciarse hacia el linaje del megacariocito y serán importante para la maduración, el correcto funcionamiento de las plaquetas y se tendrá control sobre la población de estos elementos formes en la circulación sanguínea.^{27,31,32}

GENÉTICA DE LA TROMBOCITOPENIA EN LA PREECLAMPSIA.

La trombocitopenia es uno de los factores indicativos de la preeclampsia para determinar si la embarazada se encuentra estable o

no, además deben tener en cuenta los componentes o antecedentes genéticos y las enfermedades de base de las pacientes de las pacientes que van a predisponer al agravamiento de la preeclampsia.^{2,15,18,33} Dentro de las causas de trombocitopenia se van a encontrar alteradas moléculas de gran importancia para el desarrollo y función de las plaquetas que van a influir en el tiempo de vida y circulación de estos componentes sanguíneos. Las enfermedades como la diabetes, hipertensión crónica, enfermedad renal y enfermedad autoinmunes que van a predisponer notoriamente al desarrollo de trombocitopenia en mujeres con PE.³⁵

La PE es una condición cardiovascular complicada durante el embarazo que es sustentada por presenta niveles elevados de factores antiangiogénicos, como sFlt1 (tirosina quinasa 1 similar a fms soluble) y los niveles reducidos de factores angiogénicos como el factor de crecimiento de la placenta (PIGF) y el factor de crecimiento endotelial (VEGF), estarán asociados con hipertensión, proteinuria y trombocitopenia.³⁵⁻³⁷ El mecanismo fisiopatológico de la trombocitopenia en los trastornos hipertensivos es la microangiopatía trombótica caracterizada por lesión endotelial, seguida de agregación plaquetaria y formación de trombos en vasos pequeños, la inflamación que se ha generado por el aumento de la presión en gran medida esta mediado por las moléculas del complemento.^{38,39}

Los estudios genéticos indican que las mutaciones heterocigóticas del factor H del complemento (CFH), y la proteína cofactor de membrana (MCP), predisponen al síndrome de HELLP, ya que en la preeclampsia se va a inducir a la formación de C5b-9 en las células endoteliales, este producto terminal de la proteínas del complemento conducirán a un aumento en la secreción de multímeros de factor de Von Willebrand (vWF) de alto peso molecular y a la generación de partículas de membrana a partir de la superficie de las células endoteliales, que expresan sitios de unión para el factor V activado (Fva), promoviendo la actividad del complejo protrombinasa.^{33,40-45} El vWF proporciona una superficie de activación para el ensamblaje de la convertasa de vía alternativa, el factor H del complemento (CFH);^{42,46} El FH puede reducir el vWF ultragrande a formas más pequeñas. En consecuencia, una función defectuosa de CFH debido a una mutación también puede estar relacionada con el desarrollo de PE y del síndrome de HELLP a través de una regulación defectuosa de la división del vWF.^{44,47,48}

El vWF, es una proteína codificada por el gen GP1BA, que es sintetizada por el megacariocito y células endoteliales, que contribuye a la hemostasia normal mediante el reclutamiento de plaquetas de los sitios de flujo sanguíneo rápido a los sitios de lesión de los vasos.^{34,47,49} El vWF suele escindir proteolíticamente y regularse mediante proteasas de escisión (ADAMTS-13, similar a una desintegrina y metaloproteasa con motivo de trombospondina tipo 1), ambas moléculas en el embarazo normalmente tienden a fluctuar alterando notoriamente la hemostasia, aumentando la coa-

gulabilidad de la sangre.^{33,50} En el caso de la PE y en el síndrome de HELLP la adhesión y agregación plaquetaria se dará mucho más fácil, lo que quiere decir que las proteasas de escisión no se encontraran funcionando correctamente, permitiendo la formación de coágulos de plaquetas, sin embargo, al presentarse este estado de hipercoagulabilidad, la población de plaquetas tiende a disminuir.^{34,51}

Otra causa de trombocitopenia en el embarazo es la presencia de enfermedades de base que pueden disminuir la sobrevida de las plaquetas en la circulación, esto se puede ver en enfermedades como: la diabetes la obesidad e hipertensión crónica, en donde se aumentara el riesgo de presentar PE o al síndrome de HELLP, debido a polimorfismo de un solo nucleótido en varios genes específicos para cada enfermedad un ejemplo de esto se encontró la variante rs9478812 en el gen PLEKHG1 que codifica a la proteína PLEKHG1, esta molécula se encuentra asociada a la regulación de presión arterial (sistólica y diastólica), la alteraciones en este gen se encuentra relacionados con los hábitos y las condiciones de salud de las paciente, siendo más prevalente en mujeres obesas, alcohólica, que tengan dependencia a la nicotina y tratarnos de pánico; otro polimorfismo de un solo nucleótido que puede ser un factor de riesgo para el daño endotelial y posteriormente la trombocitopenia en al preeclampsia, la variante como la T-786C y el G894AT en el gen NOS3 reduciendo la producción de la óxido nítrico sintetasa endotelial, enzima importante en la síntesis de óxido nítrico, molécula indispensable para la dilatación de los vasos sanguíneos.^{40-44,52,53}

La PTI es una enfermedad poco común en los embarazos, esta es la causa más común de un recuento de plaquetas por debajo de $50 \times 10^9/L$ detectado en el primer y segundo trimestre, claramente esta enfermedad tiene factores genéticos predisponentes como los es La PTI es una enfermedad poco común en los embarazos, esta es la causa más común de un recuento de plaquetas por debajo de $50 \times 10^9/L$ detectado en el primer y segundo trimestre, claramente esta enfermedad tiene factores genéticos predisponentes como los es la mutación en el gen ADAMTS13 C9ORF8 que se encuentra en el cromosoma 9q34, el cual da origen a la proteína ADAMTS13, el déficit se caracteriza por trombocitopenia, ya que se acompaña de la destrucción de las plaquetas en el sistema reticuloendotelial, lo que se convierte en un factor de riesgo de hemorragia, anemia hemolítica y trombosis microvascular, que propicia isquemia de los tejidos, lo cual se debe de tener en cuenta en durante el embarazo para controlar la enfermedad y evitar complicaciones.^{10,13,14,39,54,55}

Otras alteraciones genéticas que se encuentran involucradas en la PTI son polimorfismo en complemento mayor de histocompatibilidad, factores de transcripción, quimiocinas, citocinas proinflamatorias, proteínas reguladoras, los epitopos específicos de los antígenos plaquetarios humanos, etc.^{55,56}

En la actualidad, la investigación no ha podido identificar una causa genética mundial para un mayor riesgo de síndrome HELLP, pero algunos estudios recientes han declarado que las variantes genéticas en el gen Fas el cual se encuentra involucrado en la apoptosis celular haciendo parte de la cascada de las caspasas y VEGF y la mutación del FVa están asociadas con un mayor riesgo de HELLP en comparación con las mujeres sanas, además de esto se han descubierto variantes en el gen del receptor de glucocorticoides y el gen del receptor tipo Toll aumentan el riesgo de síndrome HELLP significativamente.⁵⁸

CONCLUSIÓN

En esta revisión de la literatura se pudo analizar como los avances en las áreas de investigación, los nuevos descubrimientos moleculares y la familiarización de la medicina en el campo de la genética, han ido dilucidando cuáles son los factores predisponentes y agravantes para las mujeres con PE o en el síndrome de HELLP, siendo de importancia en este caso la trombocitopenia, un factor determinante para clasificar el estado de la paciente y la gravedad de su enfermedad. Algunas de las causas de trombocitopenia en la PE son: la fluctuación entre el vWF y las proteasas de escisión, las mutaciones heterocigóticas del factor H del complemento (CFH), y la proteína cofactor de membrana (MCP), el desequilibrio entre los factores antiangiogénicos y los angiogénicos, enfermedades de base tales como diabetes, obesidad, hipertensión crónica y TPI pueden provocar polimorfismos en ciertos genes disminuyendo la población de plaquetas. Como análisis final es importante hacer la reflexión para seguir investigando cuales son las causas de la trombocitopenia en la PE y como poder prevenirla, con el fin de evitar complicaciones en la dupla materno fetal.

REFERENCIAS

1. García Robles R. Epidemiología de la preeclampsia en una muestra de gestantes de Bogotá (Colombia). Univ. Med. [Internet]. 2020 [citado 2 de junio de 2022]; Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/31201>
2. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017; 39(9): 496-512. DOI 10.1055/s-0037-1604471.
3. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019; 133(1):1. DOI 10.1097/AOG.0000000000003018.
4. Medjedovic E, Stanojevic M, Kurjak A, Begic E, Iglica A, Jonuzovic-Prosic S. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and preeclampsia. Journal of Perinatal Medicine. 2022. DOI 10.1515/jpm-2022-0121
5. Jhee JH, Lee S, Park Y, Lee SE, Kim YA, Kang SW, Kwon JY, Park JT. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. PLoS One. 2019;14(8): e0221202. DOI 10.1371/journal.pone.0221202.
6. Martínez-Sánchez L, Rodríguez-Gázquez M, Ruiz-Mejía C,

Factores genéticos asociados a trombocitopenia en la preeclampsia

- Hernández-Restrepo F, Quintero-Moreno D, Arango-Gómez A. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con trastorno hipertensivo asociado al embarazo en Medellín, Colombia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2018; 44(2) Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/349>
7. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA, Mukamal KJ, Rexrode KM, Rich-Edwards JW. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated With Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79(19): 1901-13. DOI 10.1016/j.jacc.2022.03.335
 8. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690-1702. DOI 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
 9. Parada-Niño L, Castillo-León LF, Morel A. Preeclampsia, Natural History, Genes, and miRNAs Associated with the Syndrome. *J Pregnancy*. 2022; 2022: 3851225. DOI 10.1155/2022/3851225.
 10. Ruzsala M, Poniedzialek-Czajkowska E, Mierzynski R, Wankowicz A, Zamojska A, Grzechnik M, Golubka I, Leszczynska-Gorzalak B, Gogacz M. Thrombocytopenia in pregnant women. *Ginekol Pol*. 2021;92(8):587-90. DOI 10.5603/GP. a2021.0147.
 11. Kuter D. J., Efraim M., Mayer J., Trněný M., McDonald V., Bird R. Rilzabrutinib, an oral BTK inhibitor, in immune thrombocytopenia. *The New England Journal of Medicine*. 2022; 386(15): 1421-31. DOI 10.1056/NEJMoa2110297
 12. Gu Hao MD, Xie Xingjuan MD, Ma Jingyao MD, Fu Lingling MD, Ma Jie MD, Wu Runhui, *et al*. Single Nucleotide Polymorphisms of the HIF1A Gene are Associated With Sensitivity of Glucocorticoid Treatment in Pediatric ITP Patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* [internet]. 2022. DOI 10.1097/MPH.0000000000002483
 13. Arigita Lastra M, Martínez Fernández GS. Síndrome HELLP: controversias y pronóstico [HELLP syndrome: controversies and prognosis]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020; 37(4):147-151. DOI 10.1016/j.hipert.2020.07.002.
 14. Díaz Sanches. E, Martínez Sánchez LM, Roldan Tabares MD, Jaramillo Jaramillo LI. MicroARN: la biología molecular como herramienta de predicción en preeclampsia. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2022; 49 (2). DOI 10.1016/j.gine.2021.100740
 15. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, *et al*. Hypertension in pregnancy: Diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: A scientific statement from the American heart association. *Hypertension* [Internet]. 2022; 79(2): 21-41. Doi 10.1161/HYP.0000000000000208
 16. Kong L, Chen X, Liang Y, Forsell Y, Gissler M, Lavebratt C. Association of Preeclampsia and Perinatal Complications With Offspring Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(1): e2145719. DOI10.1001/jamanetworkopen.2021.45719
 17. García AJ, Baex Jimenez MV, Ortiz Gonzalez GD, Toledo P, Jurad Sandovai L, Peña Kuc M. Característica clínicas, epidemiológica y riesgo obstétrico de paciente con preeclampsia-eclampsia. *Rev Enferm*. [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2018/eim184e.pdf>
 18. Xiao J, Fan W, Zhu Q, Shi Z. Diagnosis of proteinuria using a random urine protein-creatinine ratio and its correlation with adverse outcomes in pregnancy with preeclampsia characterized by renal damage. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022; 24(5): 652-659. DOI 10.1111/jch.14467.
 19. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25(5): 101123. DOI 10.1016/j.siny.2020.101123.
 20. Anda L., Boldeanu L., Radu M., Rotaru I., Siminel A., Manolea MM, *et al*. The potential value of diagnostic and predictive serum biomarkers for preeclampsia. *Rom J Morphol Embryol* [internet]. 2021; 62(4). DOI10.47162/RJME.62.4.y
 21. Salamanca-Sánchez AL, Nieves-Díaz LA, Arenas-Cárdenas YM. Preeclampsia: prevalencia y factores asociados en gestantes de una institución de salud de Boyacá en el periodo 2015 a 2017. *Revista Investig. Salud Univ. Boyacá* [Internet]. 2019 [citado 2 de junio de 2022]; 6(2): 40-52. Disponible en: <https://revistasdigitales.uniboyaca.edu.co/index.php/rs/article/view/422>
 22. Machlus KR, Italiano JE Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*. 2013; 201(6): 785-96. DOI 10.1083/jcb.201304054.
 23. Stegner D, vanEeuwijk JMM, Angay O, Gorelashvili MG, Semeniak D, Pinnecker J, *et al*. Thrombopoiesis is spatially regulated by the bone marrow vasculature. *Nat Commun*. 2017; 25;8(1): 127. DOI 10.1038/s41467-017-00201-7.
 24. Romanelli G, Olivera-Bravo S, Beloso Carolina, V Lucía, García N, Giordano H, *et al*. Megacariopoyesis humana in vitro: determinación de la concentración óptima de trombopoyetina. *Anfamed* [Internet]. 2019; 6(2): 25-34. DOI 10.25184/anfamed2019v6n2a1.
 25. Nakamura-Ishizu A, Matsumura T, Stumpf PS, Umamoto T, Takizawa H, *et al*. Thrombopoietin Metabolically Primes Hematopoietic Stem Cells to Megakaryocyte-Lineage Differentiation. *Cell Rep*. 2018; 13;25(7):1772-85. DOI 10.1016/j.celrep.2018.10.059.
 26. Mukherjee A, Barik S, Sar P, Sarkar A. Role of thrombopoiesis in leishmaniasis. *Cytokine*. 2021; 147: 155310. DOI 10.1016/j.cyto.2020.155310.
 27. Noetzli LJ, French SL, Machlus KR. New Insights Into the Differentiation of Megakaryocytes From Hematopoietic Progenitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(7): 1288-1300. DOI 10.1161/ATVBAHA.119.312129
 28. Hou, Ming Regulation of megakaryopoiesis by bone marrow macrophage polarization, *Blood Science*. 2021; 3(4): 149-50. DOI 10.1097/BS9.0000000000000090
 29. Wang R, Hu X, Wang J, Zhou L, Hong Y, Zhang Y. Proanthocyanidin A1 promotes the production of platelets to ameliorate chemotherapy-induced thrombocytopenia through activating JAK2/STAT3 pathway. *Phytomedicine*. 2022; 95: 153880. DOI 10.1016/j.phymed.2021.153880
 30. Kang Y, Lin J, Wang L, Shen X, Li J, Wu A, Yue L, Wei L,

- Ye Y, Yang J, Wu J. Hirsutine, a novel megakaryopoiesis inducer, promotes thrombopoiesis via MEK/ERK/FOG1/TAL1 signaling. *Phytomedicine*. 2022; 102: 154150. DOI 10.1016/j.phymed.2022.154150.
31. Demir S, Boldrin E, Sun Q, Hampf S, Tausch E, Eckert C, *et al.* Therapeutic targeting of mutant p53 in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020; 105(1):170-81. DOI 10.3324/haematol.2018.199364
 32. Qiao Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wang C, Gong Y, *et al.* Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 288. DOI 10.1186/s12885-018-4156-5.
 33. Gardikioti A, Venou TM, Gavriilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, Daniilidis A, Vlachaki E. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7):3851. DOI 10.3390/ijms23073851.
 34. Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1): 385-99. DOI 10.1182/asheducation-2017.1.385
 35. M Ona K, Kapidzic M, Garrido-Gomez T, Zdravkovic T, Fisher SJ. Preeclampsia: novel insights from global RNA profiling of trophoblast subpopulations. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(2): 200. DOI 10.1016/j.ajog.2017.03.017
 36. Mayer-Pickel K, Kolovetsiou-Kreiner V, Stern C, Münzker J, Eberhard K, Trajanoski S, *et al.* Effect of Low-Dose Aspirin on Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1/Placental Growth Factor (sFlt-1/PlGF Ratio) in Pregnancies at High Risk for the Development of Preeclampsia. *J Clin Med*. 2019; 8(9): 1429. DOI 10.3390/jcm8091429.
 37. Nuzzo AM, Moretti L, Mele P, Todros T, Eva C, Rolfo A. Effect of Placenta-Derived Mesenchymal Stromal Cells Conditioned Media on an LPS-Induced Mouse Model of Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3):1674. DOI 10.3390/ijms23031674.
 38. Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(1):117-123. DOI 10.1080/14767058.2019.1572737
 39. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017; 130(21):2271-77. DOI 10.1182/blood-2017-05-781971.
 40. Gray KJ, Kovacheva VP, Mirzakhani H, Bjonnes AC, Almoguera B, DeWan AT, *et al.* Gene-Centric Analysis of Preeclampsia Identifies Maternal Association at PLEKHG1. *Hypertension*. 2018; 72(2): 408-416. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10688
 41. Herur A, Aithala M, Das KK, Mallapur A, Hegde R, Kulkarni S. Interplay of Oxidative Stress and Nitric Oxide Synthase Gene Expression on Cardiovascular Responses in Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022; 44(3):214-219. DOI 10.1055/s-0042-1742313.
 42. Agostinis C, Mangogna A, Balducci A, Aghamajidi A, Ricci G, Kishore U, *et al.* COVID-19, Pre-Eclampsia, and Complement System. *Front Immunol*. 2021;12: 775168. DOI 10.3389/fimmu.2021.775168.
 43. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, Mayer SA, Seifert SM, Vaidya D, *et al.* Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(1):1-11. DOI 10.1016/j.jacc.2018.04.048.
 44. Agostinis C, Stampalija T, Tannetta D, Loganes C, Vecchi Brumatti L, De Seta F, Celeghini C, Radillo O, Sargent I, Tedesco F, Bulla R. Complement component C1q as potential diagnostic but not predictive marker of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76(6): 475-481. DOI 10.1111/aji.12586.
 45. He YD, Xu BN, Wang ML, Wang YQ, Yu F, Chen Q, *et al.* Dysregulation of complement system during pregnancy in patients with preeclampsia: A prospective study. *Mol Immunol*. 2020; 122: 69-79. DOI 10.1016/j.molimm.2020.03.021.
 46. Palomo M, Youssef L, Ramos A, Torramade-Moix S, Moreno-Castaño AB, Martínez-Sánchez J. Differences and similarities in endothelial and angiogenic profiles of preeclampsia and COVID-19 in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; S0002-9378(22)00227-7. DOI 10.1016/j.ajog.2022.03.048.
 47. Shangguan Y, Wang Y, Shi W, Guo R, Zeng Z, Hu W, *et al.* Systematic proteomics analysis of lysine acetylation reveals critical features of placental proteins in pregnant women with preeclampsia. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021; 25(22): 10614–26. DOI 10.1111/jcmm.16997
 48. Fang CJ, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Pianetti G, Noris M, Goodship TH, Atkinson JP. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. *Blood*. 2008; 111(2):624-32. DOI 10.1182/blood-2007-04-084533
 49. Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost*. 2022. DOI 10.1111/jth.15717.
 50. Yoshida Y, Matsumoto M, Yagi H, Isonishi A, Sakai K, Hayakawa M, Hori Y, Sado T, Kobayashi H, Fujimura Y. Severe reduction of free-form ADAMTS13, unbound to von Willebrand factor, in plasma of patients with HELLP syndrome. *Blood Adv*. 2017; 1(20):1628-31. DOI 10.1182/bloodadvances.2017006767.
 51. Iskender D, Obut M, Keles A, Arat O, Celik O, Sarikaya D, *et al.* Diagnostic performance of hematological indices in early and late preeclampsia. *Medicine Science*. 2022; 11(1):148. DOI 10.5455/medscience.2021.10.357
 52. Shorikov EI, Zaliavska OV, Shorikova DV, Nika OM, Shorikov PE, Khukhlina Os. Associations of polymorphisms nos3-t-786c, mthfr-c667t, p2ry12-t-744c, (gp1ba)-c482t and gene interactions in macroangiopathies in patients with combined hypertension and type diabetes mellitus 2. *wiad lek*. 2022; 75(4):1002-8. DOI 10.36740/wlek202204215.
 53. Oliveira GH, Pereira AD, Pinheiro CL, Ferreira CG, García VL, Luizon RM, *et al.* Gene-gene interactions in the protein kinase C/ endothelial nitric oxide synthase axis impact the hypotensive effects of propofol. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2022.

- 130(2):277-87. DOI 10.1111/bcpt.13691
54. Khanuja K, Levy AT, McLaren RA Jr, Berghella V. Pre- and postpregnancy platelet counts: evaluating accuracy of gestational thrombocytopenia and immune thrombocytopenia purpura diagnoses. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022; 4(3):100606. DOI 10.1016/j.ajogmf.2022.100606
 55. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(6):620-32. DOI 10.1016/j.autrev.2017.04.012.
 56. Husnul G, Serudji J, Basyir V. Differences In Platelet and Thrombin Levels In Preeclampsia and Normal Pregnancy. *Syntax Literate; Jurnal Ilmiah Indonesia*. 2022; 7(5):5482-92. DOI 10.36418/syntax-literate.v7i5.6950.
 57. Petca, A, Bianca C, Irina P, Cristian D, Claudia M, Florica Ş, *et al*. Síndrome de HELLP: visión holística de la fisiopatología. *Medicina*. 2022. 58(2):326. DOI <https://doi.org/10.3390/medicina58020326>