

**POLIMORFISMO M235T DEL GEN AGT EN GESTANTES CON  
PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**JUAN JOSÉ MARTÍNEZ NARVÁEZ**

**CAMILA ALEJANDRA MORÁN ARCINIEGAS**

**JUAN DAVID PANTOJA ZARAMA**

**JUAN PABLO VILLOTA BENAVIDEZ**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTIN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**SAN JUAN DE PASTO**

**2022**

**POLIMORFISMO M235T DEL GEN AGT EN GESTANTES CON  
PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**CAMILA ALEJANDRA MORÁN ARCINIEGAS**

**JUAN JOSÉ MARTÍNEZ NARVÁEZ**

**JUAN DAVID PANTOJA ZARAMA**

**JUAN PABLO VILLOTA BENAVIDEZ**

**DÉCIMO SEMESTRE**

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO OPTAR PARA  
ACCEDER AL TÍTULO DE MÉDICO GENERAL**

**ASESOR: Mag. FRANCO ANDRÉS MONTENEGRO CORAL**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTÍN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**SAN JUAN DE PASTO**

**2022**

Notas de Aceptación:

---

---

---

---

---

---

---

Firma de presidente del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

## **NOTA DE RESPONSABILIDAD**

Las opiniones y las conclusiones aportadas en esta investigación son responsabilidad exclusiva de los autores y no comprometen a la Fundación Universitaria San Martín.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de grado, en primer lugar, a Dios que me ha dado la vida, la inteligencia y la sabiduría, para poder realizarla.

A mi madre, Sara Alicia, con todo mi amor y mi gratitud, por haber entregado su vida a mis cuidados a mi formación personal y profesional, y por todos sus esfuerzos para que yo sea, la persona que ahora soy.

A mi tía Janeth, quien ha sido para mí, “mi segunda madre”, por todo su cariño y dedicación a nuestro hogar, y por ser “la compañera inseparable” de mi madre.

A mi tío Alejandro, quien, con su responsabilidad y su afecto, ha sido para mí, “la mejor imagen de un buen padre”.

A mi primo Miguel Ángel, “mi mejor amigo” y compañero de mi infancia, por compartir conmigo los momentos más felices y tristes de mi vida.

A mi tío René, orgulloso por verme salir adelante.

A mis abuelitos, Bolívar Elías y Aura Nelly, de quienes pude recibir sus mejores enseñanzas, su cariño desinteresado y sincero.

Agradezco también a los integrantes del proyecto Camila, Juan Pablo y Juan David que sin el apoyo de ellos no hubiese sido posible la culminación de este

**Juan José Martínez Narváez**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de grado a mis padres Filipo Vladimir y Carmen Liliana porque sencillamente a ellos les debo todo, desde el comienzo me apoyaron, confiaron y guiaron, cuando era pequeña supieron cómo formarme y poco a poco fueron creando todo lo que ahora soy, además son el significado de amor y ternura, sin ellos esto no hubiera podido ser posible.

A mi hermana Ariadna quien siempre ha sido mi compañera, me ha dado mucho amor, me ha cuidado y me hace sonreír día tras día.

A mi abuelito Silvio quien siempre me dio mucho amor y me consintió y ahora desde el cielo me cuida y me protege y sé que está muy feliz porque mis logros no solamente son míos sino también de él. Todo es por ti y para ti.

A mi abuelita Carmen quien con sus exigencias me ha formado como una persona íntegra con principios y valores además me ha enseñado que siempre hay muchas metas por cumplir y que cada logro apenas es el comienzo, ha sido aquella persona que me ha dado palabras de aliento, consejos y amor.

A mi abuelita Nelly quien es un ángel para mí y una bendición de Dios, me anhelaba, esperaba y amaba aun sin conocerme y desde que me tuvo en sus brazos lo único que ha hecho es enseñarme el amor más puro y real que alguien pueda conocer, hoy solo me quedan palabras para agradecerle por ser maravillosa y enseñarme el significado de lealtad.

Finalmente, a mi familia paterna y materna quienes siempre me han dado mucho amor, a mis compañeros de trabajo de grado con quien logramos este éxito, a mi amiga de la infancia Luisa quien siempre ha estado pendiente de mí y se ha convertido parte de mi familia, a Juan quien se convirtió en una persona muy importante para mí, me ha dado su amor, ternura, apoyo y sobre todo me hace feliz... mil gracias

**Camila Alejandra Morán Arciniegas**

## **DEDICATORIA**

En primer lugar, agradezco a la universidad por abrirme las puertas de su seno científico y permitirme estudiar mi carrera.

A mis padres Jorge Pantoja y Adriana Zarama, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este.

A mis hermanos Camilo y Nicolas, por qué son la razón de sentirme orgulloso de culminar mi meta, gracias a ellos por confiar en mí.

Y sin dejar por fuera a mi familia y seres queridos quienes han sido mis pilares fundamentales en mi formación, por confiar en mí, gracias por ser parte de mi vida y por permitirme ser parte de su orgullo.

**Juan David Pantoja Zarama**

## **DEDICATORIA**

A mis padres quienes son el motor de mi vida por forjar de mi la persona que soy hoy en día, por siempre inspirarme a ser el mejor en todo lo que me propongo, a mi abuela persona intelectual, enérgica y motivadora por siempre creer en mí.

A mis maestros que con tal sabiduría y experiencia han promovido en mi ampliar siempre mis conocimientos.

Por último, a todas las personas que llegaron a mi vida y fueron una razón más para superar mis propios límites y ser una persona más sabia. Gracias a todos...

**Juan Pablo Villota Benavidez**

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen principalmente el apoyo, dedicación y compromiso al Mag. Franco Andrés Montenegro Coral quien confió en nosotros desde el inicio, nos brindó su tiempo y palabras de sabiduría, apoyándonos y aconsejándonos en cada decisión que se tomaba. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Gracias por sus orientaciones.

Al Doctor Filipo Vladimir Morán Montenegro por su asesoría clínica, apoyo y conocimiento compartido con su gran experiencia y labor. Fue parte fundamental para culminar con este proyecto y estuvo colaborándonos desde que este proyecto era solo una idea.

También a todos los profesores de la facultad de medicina de la Fundación Universitaria San Martín, por la dedicación y conocimiento compartido durante el transcurso de nuestra formación.

Por último y no menos importante, a todas las directivas institucionales en el alcance de este logro.

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCIÓN	15
2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	18
2.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	18
2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. MARCO REFERENCIAL	22
4.1 MARCO DE ANTECEDENTES	22
4.2 MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL	24
5. OBJETIVO GENERAL	30
6. METODOLOGÍA	31
6.1 TIPO DE ESTUDIO	31
6.2 UNIDAD DE ANÁLISIS	31
6.3 PROTOCOLO REVISIÓN SISTEMÁTICA	31
7. RESULTADOS	36
8. DISCUSIÓN	47
9. CONCLUSIONES	53
10. RECOMENDACIONES	54
11. BIBLIOGRAFÍA	55
ANEXOS	62

## LISTA DE FIGURAS

	Páginas
<b>Figura 1.</b> Flujograma de revisión sistemática	36
<b>Figura 2.</b> Relación casos versus controles por país de estudio	38
<b>Figura 3.</b> Distribución de estudios por país y continente	38

## LISTA DE TABLAS

	Páginas
<b>Tabla 1.</b> Relación por participantes por grupo de estudio por país	37
<b>Tabla 2.</b> Síntesis de cálculo de valores de asociación de OR	39
<b>Tabla 3.</b> Síntesis de las principales variables de los estudios	41
<b>Tabla 4.</b> Características de los estudios incluidos en la revisión	43

## LISTA DE ANEXOS

	Página
ANEXO 1. Protocolo de revisión sistemática	62
ANEXO 2. Imágenes de resultados en bases de datos seleccionadas	67
ANEXO 3. Matriz de datos en Excel para ingreso de información de artículos	70
ANEXO 4. Evidencia ingreso información en REVMAN 5.4	71
ANEXO 5. Guía Caspe para estudios de casos y controles	72
ANEXO 6. Consolidado Evaluación Guía CASPe empleada en el análisis de calidad de evidencia	79
ANEXO 7. Registro protocolo plataforma Prospero Universidad de York	80

## RESUMEN

**Introducción.** La preeclampsia se considera un trastorno multifactorial y multisistémico del embarazo con una predisposición genética, que representa un problema de salud pública porque es una causa importante de morbilidad materna y prenatal. **Objetivo.** Sintetizar la evidencia disponible sobre la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia. **Métodos.** Se realizó un estudio integrativo tipo revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la guía Cochrane para la elaboración de revisiones sistemáticas y de la Declaración PRISMA 2020 para la publicación de revisiones. La búsqueda incluyó estudios observacionales y ensayos clínicos controlados. Los estudios correspondieron a literatura científica publicada en Science Direct, Scopus, Springer Link, PubMed/MEDLINE y Google Scholar entre 2018 hasta abril de 2022. La calidad de los estudios se evaluó mediante las guías CASPe.

**Resultados.** Se identificaron 279 estudios y se revisaron para su selección. Esta revisión sistemática, que comprende nueve estudios (seis de alta calidad metodológica y tres moderados), muestra que los estudios de casos y controles indicaron que el polimorfismo M235T se asoció significativamente con preeclampsia en tres de los nueve estudios, encontrando asociación en los estudios de Rumania con OR: 4,63,  $p = 0,002$ ), Sudáfrica con OR: 1,9, intervalo de confianza [IC] del 95%: (1,2 - 3,1)  $p=0,0051$ ), e India con OR: 1,69, intervalo de confianza [IC] del 95%: ((1,20–2,38)  $p= 0,003$ ), en los cuales se hizo uso de técnicas combinadas de RFLP y PCR. **Conclusiones.** El polimorfismo M235T del gen AGT puede causar un aumento de la presión arterial en la preeclampsia en el embarazo; sin embargo, la evidencia sigue siendo controvertida y no es contundente, por lo que se requiere realizar estudios con tamaños de muestras más grande y que hagan uso de técnicas combinadas de RFLP y PCR.

### Palabras Clave

Polimorfismo M235T, Gen de la Angiotensina, Trastornos hipertensivos, mujeres gestantes (DeCS).

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo inducido por el embarazo que aumenta la morbimortalidad materno-fetal (1) que se manifiesta clínicamente después de las veinte semanas de gestación. Algunas de las características de esta condición incluyen una presión arterial (PA) por encima de 140/90 mm Hg y el criterio absoluto de proteinuria (2).

Por otro lado, respecto a los síntomas de la PE estudios han asociado a esta enfermedad el edema, el aumento repentino de peso, los dolores de cabeza y los cambios en la visión, no obstante, se ha observado que no todas las mujeres que padecen preeclampsia reportan estos síntomas (3), razón por la cual en la actualidad se considera imposible su detección temprana. Sumado a ello, la inexistencia de una prueba confiable que diagnostique esta patología antes de la semana 20 de embarazo, así como la falta de un manejo oportuno, conduce como único tratamiento definitivo la inducción del parto (4).

De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2019) se estima que a nivel mundial la preeclampsia es el principal factor de morbilidad y mortalidad materna-fetal; en países que se encuentran en subdesarrollado y en vía de desarrollo, se afirma que alrededor del 20% de las muertes maternas se asocian con esta enfermedad (5) y con una de sus complicaciones más graves, la eclampsia, cuyas características se relacionan por la aparición de convulsiones. Asimismo, estadísticas reportan que ocho de cada 100 embarazos desarrollarán preeclampsia e, inclusive, la cifra en países en vía de desarrollo podría incrementar hasta los 14 casos (4).

Los principales factores de riesgo asociados a la preeclampsia-eclampsia son la edad materna, con una mayor tasa de riesgo en mujeres menores a 18 o mayores de 35 años, primigravidas, la desnutrición y la pobreza, el desconocimiento o bajos niveles de instrucción, las gestaciones múltiples, el embarazo molar, mujeres con diagnósticos de diabetes o lupus eritematoso (5). Así como también, poseen un

riesgo elevado de esta condición aquellas mujeres con deficiencia de proteína, obesidad previa al embarazo, presencia de anticuerpos anticardiolipina, factores genéticos o hereditarios como historia familiar de madres, hermanas e hijas de pacientes que han presentado preeclampsia pueden presentar mayor incidencia de esta enfermedad. (6)

La preeclampsia constituye un problema de salud pública porque incide significativamente en las tasas de morbilidad y mortalidad materna perinatal a nivel mundial. Sin embargo, el impacto de la enfermedad es más severo en países en desarrollo, donde otras causas también frecuentes, ocasionan mortalidad materna. El manejo médico es ineficaz debido a la presentación tardía de la enfermedad; el problema se complica por su etiología y naturaleza impredecible, que hace necesario contar con un control efectivo de la preeclampsia y sugerir las medidas para aplicarlas en cualquier parte de la población (7).

Si bien en la actualidad no existe una etiología con validación para la preeclampsia, la estimación del riesgo para su desencadenamiento contribuye a la identificación de las pacientes susceptibles de seguimiento más exhaustivo durante el control prenatal (6)

En este orden de ideas, a través de esta revisión sistemática se buscó como objetivo explorar la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia en gestantes. Con el propósito de estimar información relevante para una mayor comprensión del fenómeno, con miras a conseguir un diagnóstico más temprano y oportuno, así como también, con el fin de esclarecer el perfil de riesgo en la población obstétrica, en aras de tratar de disminuir la mortalidad, morbilidad materna y fetal que ocasiona esta condición.

Finalmente, a partir del desarrollo de esta propuesta investigativa y ejecución de la misma surgirán aportes significativos para la ciencia, el equipo investigador y población estudiantil en general, por tanto pretende ser una herramienta de gran aporte para futuras investigaciones tanto en el campo investigativo como en el escenario clínico, así como favorecer el proceso de enseñanza-aprendizaje de los

estudiantes de medicina de la FUSM, en la adquisición de competencias personales y profesionales que les permita mayor eficiencia en el desempeño profesional.

## **2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.**

Materno perinatal

### **2.1 DESCRIPCIÓN GENERAL EL PROBLEMA**

La preeclampsia es un problema de salud que afecta del 2 al 8% de los embarazos del mundo y también responsable de más de 70.000 muertes maternas y 500.000 muertes neonatales a nivel mundial. En los Estados Unidos la preeclampsia es responsable del 15% (alrededor de 3 de cada 20) de los nacimientos prematuros (8).

A pesar de los esfuerzos sumados, progresos realizados en diferentes estudios recientes y de la importancia de esta patología en la Salud Mundial, su etiología y fisiopatología siguen siendo poco concluyentes. Las diversas teorías incluyen placentación anormal, inadecuada adaptación cardiovascular en el embarazo, mecanismos genéticos e inmunológicos, respuesta inflamatoria y hormonal y factores angiogénicos (12).

Dada la connotación de la preeclampsia y los demás trastornos hipertensivos en el estado de salud de las mujeres gestantes como factor de morbimortalidad materna y perinatal, es necesario determinar las intervenciones que son efectivas para reducir su incidencia. Existe un gran volumen de información al respecto y se han identificado múltiples posibles factores que se asocian con el riesgo de preeclampsia (7). A la par, existen múltiples teorías de causas como el ser primigestante, tener embarazo multifetal, mujeres con edad avanzada, obesidad, tener hipertensión antes del embarazo y causas genéticas (2), de las cuales previos estudios han identificado una asociación estadísticamente importante de esta enfermedad con una alteración genética en la que se presenta un polimorfismo M235T del gen AGT (13).

Estos hallazgos a nivel científico han sido poco estudiados a nivel mundial, se identifican pocas investigaciones orientadas en esta línea de investigación, sumado a ello, a la inasistencia de los controles prenatales, aspecto al cual se

convierte un factor de riesgo para el diagnóstico e intervención de esta enfermedad (12).

## **2.2 FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preclamsia en gestantes?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La preeclampsia se constituye una de las primeras causas de muerte de mujeres en estado de embarazo en el mundo, ya que es un trastorno que eleva la presión arterial en las gestantes y en la cual se han identificado múltiples factores de riesgo, más, sin embargo, no se ha podido determinar las causas exactas de la misma (7).

Teniendo en cuenta el considerable impacto clínico de la preeclampsia, es necesario conocer cuáles son los factores que incrementan la probabilidad de desarrollar la enfermedad durante la gestación (2). Si bien se ha reconocido que estos factores pueden ser o no modificables, la detección de los factores que predicen el riesgo de desarrollar preeclampsia con mayor precisión en los diagnósticos durante el embarazo puede alertar a los profesionales de la salud (14).

En este sentido, las últimas teorías relacionan que hay alteraciones genéticas que hacen que la mujer portadora de esos cambios genéticos presente mayor predisposición a preeclampsia. Por ende, si se logra identificar un factor de riesgo frecuente en la población podría sentar precedentes para hacer intervenciones y disminuir la severidad o en algún momento evitar la presentación de esta (12), (14). Si esto se logra, a su vez se reduciría la mortalidad materna y la mortalidad fetal, los partos prematuros y las posibles complicaciones en los recién nacidos (12), (14).

En este sentido, es relevante comparar diversos resultados de trabajos de investigación para poder determinar si existe relación con esta alteración genética y el desarrollo de preeclampsia de esta manera se podría poner de manifiesto esto como un factor de riesgo para que sea tenido en cuenta en las consultas preconceptionales en los diferentes países del mundo. Este espacio, es de vital

importancia para la gestante, en lo cual los resultados de este estudio figuran como un recurso de base científica, que podrá ser empleado durante la estrategia de la consulta preconcepcional.

Paralelamente, propiciará a corto, mediano y largo plazo un impacto importante en la salud pública nacional y mundial, ya que mediante la comprobación se pueden definir los factores y parámetros de esta enfermedad, mediante los cuales se puede propiciar un mejor estilo de vida, un embarazo bajo condiciones óptimas, implementar actividades de tipo preventivo y oportuna, asegurando la vida de la madre y del hijo, así como también, disminuyendo los costos de atención en el sistema de salud (6) (14).

## **4. MARCOS DE REFERENCIA**

### **4.1 MARCO DE ANTECEDENTES**

En el contexto internacional, diferentes autores con el fin de establecer si las variantes de un genotipo están relacionadas con una mayor susceptibilidad a desarrollar esta patología, han llevado a cabo varias investigaciones que han descrito la existencia de asociación entre polimorfismos del AGT y preeclampsia, con resultados contradictorios. Se destaca el estudio realizado en población australiana en el cual sus hallazgos revelan que hay asociación principalmente entre PE y la variante (M235T), donde se produce la sustitución de una metionina por una treonina en la posición 235 y que inicialmente se asoció con hipertensión esencial (15). Resultados discrepantes al estudio realizado en pacientes caucásicas, en donde el 20% de las mujeres con el polimorfismo (M235T) desarrollaron PE, comparado con menos del 1% en pacientes que presentaban el genotipo normal o “protector”; dicho trabajo fue replicado en población japonesa confirmando la asociación entre el polimorfismo M235T y PE (16).

Del mismo modo, un estudio realizado por Zafarmand MH, et al (2008) en mujeres holandesas concluyó que las personas con el genotipo TT tenían más probabilidades de haber tenido antecedentes de presión arterial elevada durante el embarazo que aquellas con el genotipo MM con un OR = 1,43; un IC del 95%, (1,02–2,01);  $p = 0,04$ ). En individuos heterocigotos (MT) se encontró un mayor riesgo, que no alcanzó significación estadística (OR = 1,24; IC 95%, 0,96–1,60;  $p = 0,11$ ). Tanto en modelos genéticos dominantes como aditivos, el polimorfismo M235T se asoció con antecedentes de presión arterial elevada durante el embarazo, con OR de 1,29 (IC del 95%, 1,01 a 1,64;  $p = 0,04$ ) y 1,20 (IC del 95%, 1,02 a 1,42;  $p = 0,03$ ), respectivamente. Los hallazgos de este estudio entre

mujeres caucásicas holandesas, de 49 a 70 años, demostraron que la presencia del alelo T del polimorfismo M235T en el AGT se asocia con trastornos hipertensivos autoinformados en el embarazo (17).

Por su parte, en el contexto latinoamericano el estudio en población mexicana no encontró relación significativa entre los alelos de predisposición de cada uno de los polimorfismos (D, T y C) con el grupo de casos (HTA) estableciendo que por sí mismos no son un factor de predisposición directa, sino que forman parte de un grupo de factores de desarrollo de la enfermedad (interacción genes-medio ambiente) (18).

Por otro lado, una revisión sistemática realizada por Duckitt K, Harrington D (2005) de publicaciones realizadas durante 1966 a 2002 en el contexto internacional que tuvo por objetivo la evaluación de factores de riesgo asociados a preeclampsia y que pudieran ser identificados en el control prenatal, mostró como resultados, que en los estudios de cohorte donde pudieron calcularse riesgos no ajustados agrupados, se encontró un riesgo de preeclampsia mayor en mujeres con historia previa de preeclampsia (RR= 7,19; IC 95%= 5,85-8,83), con anticuerpos antifosfolípidos (RR=9,72; IC 95%= 4,34-21,75), diabetes preexistente (RR=3,56; IC 95%= 2,54-4,99), embarazo múltiple (RR= 2,93; IC 95%= 2,04-4,21), nuliparidad (RR= 2,91; IC 95%= 1,28-6,61), 2++ 270 historia familiar de preeclampsia (RR= 2,90; IC 95%= 1,70- 4,93), presión sistólica en el control prenatal mayor a 80 mmHg (RR=1,38; IC 95%= 1,01-1,87), índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 35 kg/m<sup>2</sup> en primera consulta del embarazo actual (RR=2,47; IC 95%= 1,66-3,67) o edad materna mayor o igual a 40 años (RR= 1,96; IC 95%= 1,34-2,87). Se encontró en estudios individuales que la hipertensión preexistente, enfermedad renal, enfermedad autoinmune crónica y un intervalo intergenésico de 10 años o mayor aumentan el riesgo, sin claridad respecto a su cuantía (19).

A la par, en otra revisión sistemática realizada por Milne F, et al (2005) dentro del desarrollo de una Guía de práctica clínica GPC se encontró que en embarazos antes de la semana 20 los factores que deben ser evaluados en relación con la

preeclampsia son: primer embarazo, multiparidad con preeclampsia en cualquier embarazo, periodo intergénésico de 10 años o más, edad mayor o igual a 40 años, IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, historia familiar de preeclampsia, presión arterial diastólica de 80 mmHg o mayor en la primera consulta, proteinuria (mayor a 1+ o cuantificación mayor a 300 mg en 24 h), embarazo múltiple y algunas condiciones médicas preexistentes como hipertensión, enfermedad renal, diabetes y síndrome antifosfolípidos (20).

Equiparablemente, en una revisión sistemática realizada por Meads CA, et al (2008) de 49 estudios observacionales que evaluaron la relación entre infección materna y preeclampsia. Se encontró que el riesgo de preeclampsia aumentó en mujeres con IVU (RR=1,57; IC 95%=1,45-1,70) y con enfermedad periodontal (RR=1,76; IC 95%=1,43-2,18). Sin embargo, muchos de estos estudios tuvieron problemas para establecer asociaciones causales (21).

Ahora bien, en el marco de antecedentes nacionales un estudio desarrollado por Aristizábal D, et al (2006) con 38 familias colombianas, concluye de forma discrepante con los resultados de otros estudios realizados en otras naciones, que la nuestra no se encontró asociación entre el polimorfismo M235T del gen AGT y la presencia de presión arterial elevada (22).

Respecto al contexto nacional y regional, la pesquisa arroja que no existe mayor evidencia científica verás y replicable, particularmente en nuestro país y en nuestra región se desconoce si esta alteración genética podría ser un factor para presentar preeclampsia.

Sin embargo, diversos estudios atañen muchas de las complicaciones de esta enfermedad, el desconocimiento y los malos controles prenatales de la madre, se refiere que los controles prenatales no bien realizados no detectan en forma temprana los síntomas y signos de hipertensión. Lo anterior se puede justificar con base en resultados encontrados en el año 2015 en un estudio realizado en la ciudad de Pasto en el centro de salud de Pandiaco en donde se encontró que el 50% de las gestantes tuvieron menos de 4 controles prenatales durante su

gestación. El trabajo, las labores del hogar, el cuidado de otros hijos y la incapacidad económica fueron referidas como las principales limitaciones para la asistencia regular (23).

## **4.2 MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL**

### Polimorfismo M235T

El sistema renina angiotensina (SRA) reside en una cascada de interacciones entre enzimas y sustratos que culminan con la producción de angiotensina II (Ang II); tiene como responsabilidad el control de la presión sanguínea, los líquidos y el balance electrolítico a través de efectos coordinados sobre órganos como el corazón, las arterias, los riñones, entre otros (24). El SRA se inicia con el angiotensinógeno (ANG) que es una glucoproteína de 452 aminoácidos cuya síntesis y secreción se regula a través del hígado por un mecanismo fisiológico con mediadores, ejemplo de estos es el polimorfismo M235T que tienen como función el cambio de la Timina del codón ATG que codifican para la metionina por una Citosina originando el codón ACG para la generación de una treonina, en la posición 235 del exón 2 del gen que codifica para dicha proteína. Este gen se encuentra en el cromosoma 2q42, del cual diferentes estudios infieren que su mutación puede ser la causa del desequilibrio en la regulación de la presión arterial (24).

### Preeclampsia

La etiología de la preeclampsia aún se desconoce, no obstante autores la han definido como el incremento de la presión arterial por encima de 140/90, en por lo menos dos ocasiones (o elevación de la presión sistólica en más de 30 mmHg y/o diastólica en más de 15 mmHg, con respecto a los niveles basales antes del embarazo) y proteinuria mayor o igual a 0,3 g/24 h (ó 0,1 g/dL) (25).

Los trastornos hipertensivos del embarazo ocurren en mujeres con hipertensión crónica preexistente primaria o secundaria, o en mujeres quienes desarrollan hipertensión durante la segunda mitad del embarazo (26).

Existen cuatro categorías de hipertensión arterial en la mujer gestante (7), (26). 1) Preeclampsia – eclampsia, se relaciona con cualquier convulsión durante la gestación que no tenga otra explicación satisfactoria, como el antecedente de epilepsia o un evento agudo como hipoglicemia, trauma, etc. ; 2) Hipertensión gestacional, referente a aquella hipertensión nueva que se diagnostica después de la semana 20 de gestación sin proteinuria significativa asociada; 3) Hipertensión arterial crónica, hace alusión a aquella hipertensión que se presenta antes de la semana 20 de gestación o en la mujer embarazada que se conocía hipertensa previo al embarazo, la etiología de esta puede ser primaria o secundaria; 4) Hipertensión preexistente con preeclampsia; alude a una entidad clínica caracterizada por la presencia simultánea de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y conteo plaquetario bajo.

### **Clasificación preeclampsia**

Preeclampsia leve. Es un desorden hipertensivo de la gestación que se vincula a proteinuria, edema y, en ocasiones, a anormalidades de las pruebas funcionales de la coagulación y/o hepáticas. Su forma de presentación es posterior a las veinte semanas de gestación, pero con más frecuencia al final de la misma (5), (27).

Dentro de las características se encuentra presión arterial de  $\geq 140/90$  mmHg, en dos ocasiones separadas con intervalos de cuatro horas, con proteinuria igual o superior a 300 mg en 24 horas y menor a 5g en 24 horas. (27).

Preeclampsia severa. Se caracteriza por los mismos signos y síntomas de la preeclampsia leve, no obstante, en este tipo la presión arterial es mayor a 160/110 mmHg, con proteinuria en orina mayor a 5g en 24 horas asistido de edema masivo, que comprende la cara, extremidades, pared abdominal y región sacra, hasta puede llegar a ascitis o anasarca. En algunos casos, se acompaña de volumen urinario menor de 400 ml/24h, plaquetopenia menor de 100.000/mm<sup>3</sup>, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar y/o manifestaciones por compromiso neurológico (27).

## Factores de riesgo preeclampsia

Respecto a los factores de riesgo y predictores en el desarrollo de la PE, se atañe una amplia gama de condiciones que develan la complejidad del proceso de esta enfermedad. Diferentes autores describen la preeclampsia como una enfermedad ocasionada por múltiples factores genéticos, nutricionales, anomalías en la placenta, circunstancias socioambientales, trastornos en la inmunología materna, alteraciones cardiovasculares, desequilibrios hormonales, entre otros (4). Sin embargo, investigaciones previas, coinciden que los factores de riesgo que más se asocian con la preeclampsia son (2)(14).

Factores genéticos o familiares. Relacionado a la placenta como papel central en la patogénesis de la PE, por lo cual, tanto a nivel materno como a nivel de los genes fetales derivados del padre, se ha identificado que ocurre una alteración que puede ser heredado de un patrón familiar.

Edad materna. Se ha comprobado que mujeres con edades extremas se han asociado con riesgo de PE/eclampsia y edades maternas mayores a 40 años se han ligado al alto riesgo de padecer PE.

Antecedente de preeclampsia. Mujeres con antecedentes de PE en embarazos anteriores poseen mayores riesgos de presentar esta patología en embarazos actuales.

Condiciones médicas preexistentes. Mujeres con diagnósticos de hipertensión crónica y diabetes pregestacional son ocho veces más propensas a desarrollar PE en comparación con mujeres sin algunas de estas condiciones, así también se evidencia mayor incidencia, en mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica, nefropatía lúpica y nefropatía diabética.

## Complicaciones maternas

Un gran porcentaje de casos sólo cursan con hipertensión y proteinuria leves que empeoran de forma gradual hasta el parto, aproximadamente 10% al 15%

presentan complicaciones maternas severas que tendrán que ser ingresadas a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), especialmente con preeclampsia de inicio temprano (28).

No obstante, la inasistencia a controles prenatales impide que los diagnósticos no se den de forma oportuna y por consecuencia se presentan mayores complicaciones de esta enfermedad.

Algunos de los principales factores relacionados con la inasistencia al control prenatal son: La educación, encontrándose una dependencia relativa entre el nivel educativo y la asistencia al control prenatal: a mayor nivel educativo mayor asistencia a control prenatal. La ocupación en actividades inestables y de poco reconocimiento social dificulta la asistencia a control prenatal, mientras que la ocupación de ama de casa es la que ofrece mayores facilidades para asistir. La falta de definición de una unión estable de la pareja (el madresolterismo) y el embarazo indeseado incide en la motivación para asistir tempranamente a control prenatal. Creencias erradas acerca del proceso salud enfermedad, hacen que las gestantes consulten a profesionales de la salud sólo cuando hay evidencia de enfermedad o necesitan tratamiento. La práctica de un control prenatal despersonalizado, donde no se tiene en cuenta una adecuada preparación física y psicológica para los procedimientos y exámenes rutinarios, favorecen la desmotivación hacia el control prenatal. Problemas relacionados con la organización de los servicios de salud como: incumplimiento, entrega temprana de fichas y demora en la atención. Falta de recurso económico para el pago de la consulta, el transporte, los exámenes de laboratorio, a lo cual se suma la pérdida de horas laborales (2).

#### Complicaciones fetales

La preeclampsia afecta al feto producto de la disminución de la perfusión del espacio coriodecidual, que se inicia semanas antes que las manifestaciones clínicas, expuesto en la restricción del crecimiento. El riesgo del feto se vincula,

además, a la severidad de la preeclampsia y al tiempo de gestación cuando se inicia la enfermedad (29).

Perfusión útero-placentaria alterada. Los fetos afectados por una insuficiencia placentaria suelen comprometer su peso después de las 24-26 semanas (puede ocurrir antes, especialmente en casos asociados a preeclampsia severa), son asimétricos, el examen anatómico es generalmente normal y muestran una disminución progresiva del volumen del líquido amniótico (29). Consecuentemente, la perfusión placentaria disminuye hasta 50%, con menor flujo al feto, desnutrición crónica y restricción del crecimiento intrauterino (29).

Restricción del Crecimiento Intrauterino. Esta condición produce diferentes problemas perinatales que conllevan a mayor riesgo de morbilidad perinatal. La morbilidad en el corto y largo plazo es notablemente mayor en los recién nacidos pequeños para la edad gestacional. En esta etapa perinatal, tienen alto riesgo de asfixia, aspiración de líquido amniótico meconial, hipotermia, hipoglucemia, policitemia, sepsis, etc. El primer año de vida presentan también mayor morbilidad y mortalidad, y están expuestos a mayor riesgo de muerte súbita (29).

## **5. OBJETIVO GENERAL**

El objetivo de esta revisión sistemática fue sintetizar la evidencia disponible sobre la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO**

Estudio integrativo tipo revisión sistemática, cualitativo

El diseño consiste en una revisión sistemática. Según Beltrán (2005) “Las Revisiones Sistemáticas son un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias” (30).

El tipo de investigación es cualitativo. De acuerdo con Hernández-Sampieri (2006), en el que se llevó a cabo un proceso inductivo a partir de una recolección de datos, a partir de los cuales se generaron perspectivas que se relacionan con la teoría expuesta (31).

#### **unidad de análisis**

En este trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada en materia del Polimorfismo M235T del gen AGT y los trastornos hipertensivos en gestantes. Para su elaboración, se siguieron las directrices de la declaración PRISMA (32) para la correcta realización de revisiones sistemáticas. A continuación, se detallará el proceso de elaboración en sus distintas fases.

#### **PROTOCOLO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Se realizó un protocolo de revisión claro y conciso en el que se planteó el fundamento de la revisión, la pregunta, los criterios de inclusión/exclusión, la estrategia de búsqueda junto a la metodología explícita y el plan de análisis (Anexo 1). Este protocolo se registró oportunamente en la plataforma PROSPERO

de la Universidad de York (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), con el propósito que, al realizar el sometimiento del manuscrito a una revista, los pares puedan constatar que se realizó lo que estaba planificado (Anexo 7).

El tipo de revisión correspondió a una revisión sistemática de factores de riesgo o pronóstico, en la cual se presenta resumida la evidencia para responder una pregunta de riesgo, y que utilizó principalmente estudios de tipo observacional analítico.

La metodología propuesta se resume en los pasos requeridos de acuerdo al Centro Cochrane Iberoamericano (2012), para realizar una adecuada revisión sistemática y son los siguientes:

- a) La definición del problema,
- b) La ubicación y selección de los estudios,
- c) La evaluación de calidad de los estudios seleccionados,
- d) La obtención de los datos,
- e) El análisis de datos y resultados, y
- f) La interpretación de resultados.

A continuación, se describe la metodología más ampliamente y comienza con el planteamiento del problema establecido en el apartado anterior, luego se inició una búsqueda en bases de datos especializadas y metabuscadores como Science Direct, Scopus, Springer Link, PubMed y Google Scholar (anexo 2) y adicionalmente se empleó el método de revisión de listas de referencias, haciendo con esto un control de las referencias publicadas en cada uno de los estudios seleccionados; de estas fuentes se tomaron las publicaciones realizadas desde 2018 (inclusive) hasta la actualidad, tanto en inglés como en español que aborden la temática de la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia en gestantes.

Con el objetivo de refinar la búsqueda, se tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos disponibles a texto completo y a texto completo gratuito
- Que se hayan publicado entre 2018 y 2022
- Tipología: artículos originales (estudios transversales, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos clínicos) que describieran la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia.
- Artículos que midieran exclusivamente la pregunta de estudio:
  - Estudios que incluyan grupos de madres gestantes con preeclampsia comparados madres gestantes sin preeclampsia
  - Estudios que exploren la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia.

Por su parte, los criterios de exclusión establecidos para esta revisión fueron:

- Estudios de baja calidad científico-técnica tras aplicar la herramienta de evaluación de la calidad.
- Artículos que no dieran respuesta a la pregunta de investigación y no estuvieran relacionados con el objetivo de la revisión.
- Estudios observacionales analíticos o experimentales cuyo objetivo principal no sea determinar la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia, sino la relación de la preeclampsia con otros polimorfismos.
- Estudios que, aunque cumplan con los criterios no permitan acceso al documento completo.
- Tipología: revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, meta análisis, cartas al editor, editoriales, libros y capítulos de libro, enciclopedias, working papers, conference abstract.

Para la búsqueda se emplearon palabras clave tanto en inglés como en español, como las que se describen a continuación Polymorphism M235T, Angiotensinogen gene, Pregnant women, Hypertensive disorder of pregnancy.

“Polymorphism M235T AND Pregnant women”, “Polimorfismo M235T Y gestantes”, “Angiotensinogen gene AND Pregnant women”, “Gen del angiotensinogeno Y Gestantes”, “Polymorphism M235T and Hypertensive disorder of pregnancy”, “Polimorfismo M235T y trastornos hipertensivos del embarazo”, “Angiotensinogen gene AND Hypertensive disorder of pregnancy”, “Gen del angiotensinogeno Y trastornos hipertensivos del embarazo”. Estas búsquedas arrojaron una cantidad considerable de resultados, bastantes de ellos repetidos o poco útiles para la revisión, pero nos dieron una visión global de la amplitud de la temática y permitieron comprobar que, en torno a ella, no se había realizado previamente ninguna revisión sistemática.

#### Procedimiento

Teniendo en cuenta lo anterior, el procedimiento de búsqueda incluyó el siguiente proceso:

La búsqueda y selección de los estudios se realizó entre marzo y mayo de 2022 y fue hecha por los investigadores, quienes identificaron y seleccionaron de manera independiente los títulos y resúmenes obtenidos en las búsquedas electrónicas. Se hizo una primera revisión de los artículos que consideraron cumplían con los criterios de inclusión y con ellos se creó un conjunto de estudios elegibles, los cuales se registraron los datos de la búsqueda en una tabla en Excel de Microsoft diseñada para dicho fin, la cual brinda información sobre el total de estudios revisados, número de artículos incluidos y excluidos, razones de exclusión, autores, año de publicación, tipo de estudio, entre otros (Anexo 3). Posteriormente el asesor metodológico, realizó la segunda revisión de los estudios propuestos y confirmó la selección o sugirió el ajuste de acuerdo a la revisión realizada.

En segundo lugar, se realizó la revisión que relacionaba la calidad de los estudios seleccionados, dentro de este paso se incluyó la evaluación tanto de la validez

interna como externa lo cual conllevó a la revisión de los sesgos que se podía presentar, proceso que se realizó con el apoyo de una herramienta para calificar la calidad de los estudios, denominada la Guía CASPe, (Programa de habilidades en lectura crítica), programa creado por el Institute of Health Sciences de Oxford (Universidad de Oxford y NHS R&D), que evalúa de forma crítica la calidad de la evidencia clínica de los estudios de casos y controles y se puntúa de 0 a 11; por último, se realizó el análisis de la metodología de cada uno de estos(33).(Anexo 5).

Para el proceso de selección de datos lo más relevante es que éstos estén dirigidos a responder la pregunta de investigación y para tal fin se diseñó una tabla en la que se condensó la información relacionada con: participantes, diseño metodológico, tipo de intervención (en este caso condición), grupos de control y experimental, los hallazgos encontrados y las conclusiones.

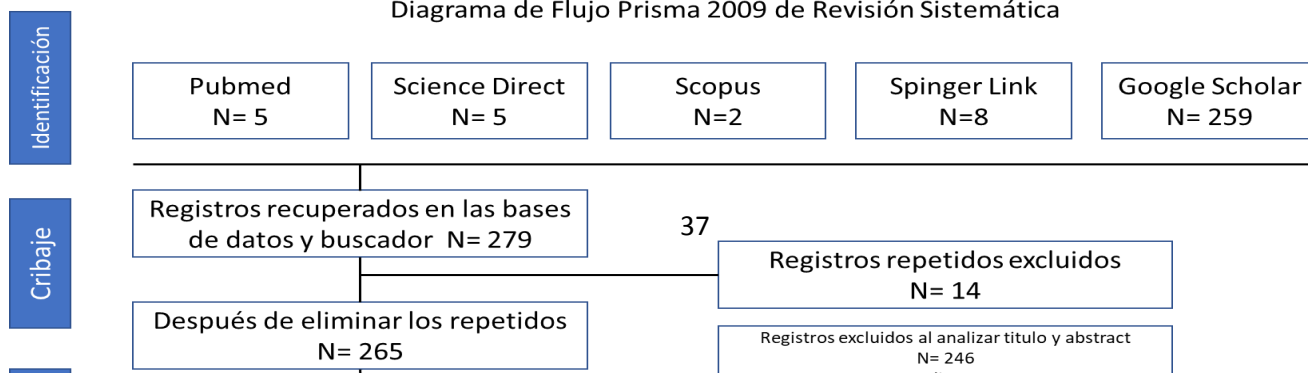
Como paso final, se presenta el análisis y la interpretación de los resultados en donde se empleó un análisis cualitativo, describiendo los resultados más destacados dentro de la revisión y los aportes al campo de la medicina.

## 7. RESULTADOS

Se identificaron 279 estudios y se revisaron para su selección. Esta revisión sistemática, que comprende nueve estudios (seis de alta calidad metodológica y tres moderados). La figura 1, resume la selección de los estudios, la estrategia inicial de búsqueda que identificó 279 referencias, las cuales fueron objeto de sucesivos cribados conforme al tópico de esta revisión. Se seleccionaron finalmente un total de nueve estudios, la mayoría de ellos corresponden a los siguientes países: China (34, 41), Rumania (35), India (36), Sudáfrica (37), Tailandia (38), Corea (39), Túnez (40) e Irán (42). Los estudios incluidos fueron valorados con la herramienta de evaluación crítica CASPe V2020, donde los estudios obtuvieron puntuaciones altas (9/11).

La tabla 3, presenta las características de los nueve estudios incluidos en esta revisión. Estos fueron clasificados por: autores, año de publicación, país, título, objetivo, diseño, participantes y principales resultados. Además, de los resultados de evaluación crítica CASPe 2020. (Anexo 6)

Diagrama de Flujo Prisma 2009 de Revisión Sistemática



**Figura 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión. Fuente: Los autores.

Se seleccionaron un total de nueve estudios por alta calidad metodológica, los cuales correspondieron a estudios de casos y controles.

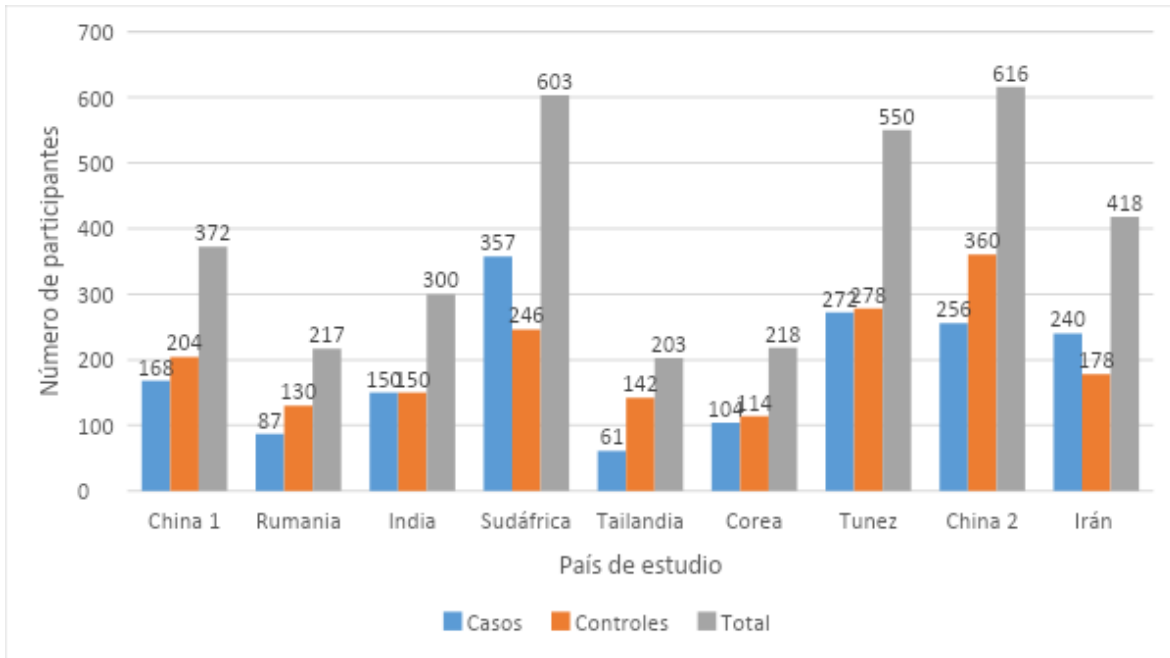
En relación con el tamaño de la muestra, se encontró que hubo cuatro estudios que fueron realizados con 300 o menos participantes y cinco estudios con más de 300 participantes. El estudio con participación más baja de gestantes fue el de Tailandia (38) con 203 mujeres (61 casos y 142 controles) y el estudio con mayor participación fue realizado en China(42) con 616 gestantes ((256 casos y 360 controles) (tabla 1) (figura 2).

Tabla 1. Relación de participantes por grupo de estudio por país.

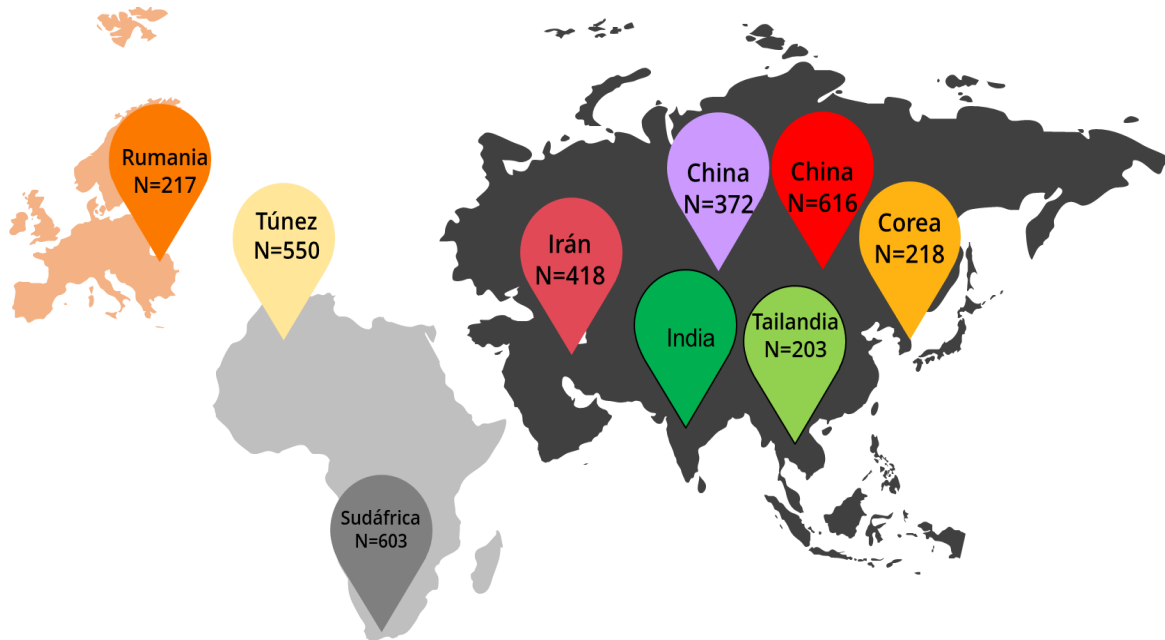
<b>País estudio</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Total</b>	<b>Razón control vs caso</b>
China 1	168	204	372	1,21
Rumania	87	130	217	1,49
India	150	150	300	1
Sudáfrica	357	246	603	0,68
Tailandia	61	142	203	2,32
Corea	104	114	218	1,09
Túnez	272	278	550	1,02
China 2	256	360	616	1,4
Irán	240	178	418	0,74

Fuente: Los autores.

De acuerdo con el continente y país de origen de los estudios, se encontró que: seis estudios corresponden al continente asiático (China, India, Corea, Tailandia e Irán), dos al continente africano (Sudáfrica y Túnez) y uno a Europa (Rumania) (Figura 3)



**Figura 2.** Relación casos versus controles por país de estudio. Fuente: Los autores.



**Figura 3.** Distribución de estudios por país y continente. Fuente: Los autores.

En relación con las medidas de asociación calculadas en los estudios de casos y controles, se encontró que los valores de Odds ratio (OR) obtenidos permitieron identificar que en tres estudios hubo asociación, entre ellos: Rumanía (35), India (36) y Sudáfrica (37), con fuerzas de asociación que oscilaron entre 1.69 y 4.63 y en seis estudios (China 1 y 2, Tailandia, Corea, Túnez e Irán), no se evidenció asociaciones estadísticamente significativas (tabla 2)

**Tabla 2.** Síntesis de cálculo de valores de asociación OR

<b>País estudio</b>	<b>Genotipos/Alelos</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>p-valúe</b>
China 1	A/G	1.260	(0.887–1.791)	0.196
Rumania		4,63		0,002
India		1,69	(1,20–2,38)	0,003
Sudáfrica		1,9	(1,2 - 3,1)	0,0051
Tailandia		0,57	(0.252 - 1.293)	0,179
Corea		1,23	(0,63-2,38)	
Túnez		0,51	(0,29–0,89)	
	TT			
	MT	0.74	(0.31–1.77)	0.508
China 2	MM	0.45	(0.39–5.44)	
	MT	0.94	(0.67–1.33)	0.437
	MM	0.66	(0.35–1.32)	
	C/C	1		
Irán	T/C	1.5	(0.9–2.4)	0.08
	T/T	0,6	(0.3–1.1)	0,1

Fuente: Los Autores

Al analizar las técnicas de extracción y amplificación ADN empleadas en los estudios se encontró que el 66,6% del mismo empleo la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y en el 33.3% se utilizaron técnicas combinadas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y de Restricción fragmentos de longitud del polimorfismo (RFLP) (tabla 3).

Respecto a los genotipos estudiados se evidenció que el Genotipo TT fue analizado en el 77.7% de los estudios, seguido por los Genotipos MM y MT en 55.5% de los estudios respectivamente (tabla 3).

En cuanto a las pruebas estadísticas referidas como parte de los análisis se destaca la utilización de análisis de regresión logística en un 55,5% de las publicaciones, seguida de la Prueba exacta de Fisher y Prueba de Chi-cuadrado en un 44.4% de los estudios. A nivel genético para el estudio de las poblaciones se empleó la prueba de Equilibrio de Hardy Weiberg, en un 66.6%, la cual establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actúe la selección natural ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación (tabla 3).

Entre las variables sociodemográficas, clínicas y antecedentes, las características más abordadas en los análisis de los grupos de casos y controles fueron la edad Gestacional en el 88.8% de los artículos, la edad materna en el 77.7% de las publicaciones, la paridad y la presión sanguínea en el 66.6% de los documentos, y el IMC Pregestacional (kg/m<sup>2</sup>) en el 55.5% de los mismos, entre otras características con menores valores. (tabla 3).

Asimismo, se pudo establecer que en los nueve artículos elegibles para este análisis únicamente se reportó asociaciones estadísticamente significativas con el cálculo de Odds ratio, en 33.3% de los artículos, que corresponde a tres artículos. Entre los artículos que declararon asociación se determinó que hubo una fuerza de asociación alta ( $OR > 4$  y  $\leq 5$ ) en un solo estudio, el de Rumania con un  $OR = 4.63$  (35), en tanto que los otros dos de India y Sudáfrica presentaron fuerza de asociación baja ( $OR > 1$  y  $\leq 2$ ), con valores de 1,69 (36) y 1,9 (37) respectivamente. Asimismo. El 66.6% de los estudios, que correspondió a seis artículos se reportó sin fuerza de asociación ( $< 1$ ) (tabla 3).

Finalmente, con relación a las limitaciones declaradas, el 66.6% de los estudios, que correspondió a seis artículos, manifestó limitaciones por tamaño de muestra, en tanto que un solo estudio declaró limitaciones propias de un diseño de casos y controles. (tabla 3).

**Tabla 3.** Síntesis de las principales variables de los estudios

<b>VARIABLES</b>	<b>No. (%)</b>
<b>Técnica de extracción y Amplificación ADN</b>	
Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)	6(66.6)
Técnica de Restricción fragmentos de longitud del polimorfismo (RFLP)	0
Técnicas de PCR y RFLP	3(33.3)
<b>Genotipos y Alelos AGT</b>	
Genotipo MM	5(55.5)
Genotipo MT	5(55.5)
Genotipo TT	7(77.7)
Genotipo C/C	1(11.1)
Genotipo T/C	1(11.1)
(SNPs) AGT M235T - A1	1(11.1)
(SNPs) AGT M235T - A2	1(11.1)
<b>Pruebas estadísticas empleadas</b>	
Análisis de regresión logística	5(55.5)
Prueba exacta de Fisher	4(44.4)
Prueba de Chi-cuadrado	4(44.4)
Prueba t de student	2(22.2)
Prueba de Pearson	1(11.1)
Prueba de Matel Hanzen	1(11.1)
Equilibrio Hardy Weiberg	6(66.6)
<b>Variables Sociodemográficas, clínicas y antecedentes</b>	
Abortos	1(11.1)
Antecedentes educativos	1(11.1)
Complicaciones fetales	1(11.1)
Complicaciones maternas	1(11.1)
Edad Gestacional (Semanas)	8(88.8)
Edad materna(años)	7(77.7)
Hábitos tabáquicos	2(22.2)
Historia de preclamsia	1(11.1)
Historia familiar de HTA	1(11.1)
IMC Pregestacional (kg/m2)	5(55.5)
Obesidad	1(11.1)
Paridad	6(66.6)
Parto por cesárea	2(22.2)
Peso fetal al nacer (g)	4(44.4)

Peso materno (kg)	1(11.1)
Presión sanguínea	6(66.6)
Proteinuria	3(33.3)
Restricción Crecimiento Intrauterino	1(11.1)
Severidad Preclamsia	1(11.1)
Tipo de parto	3(33.3)
<b>Estimación de Asociación</b>	
Estudios que reportaron Asociaciones estadísticamente significativas	3(33.3)
Estudios que no declaran Asociaciones	6(66.6)
Fuerza de Asociación (OR)	
Sin fuerza de asociación (<1)	6(66.6)
Fuerza de asociación baja (>1 y ≤ 2)	2(22.2)
Fuerza de asociación alta (> 4 y ≤ 5)	1(11.1)
<b>Limitaciones declaradas</b>	
Limitaciones por tamaño de muestra	6(66.6)
Limitaciones propias de un diseño de casos y controles	1(11.1)

---

Fuente: Los Autores.

**Tabla 4. Características de los estudios incluidos en la revisión**

No.	AUTORES	PAÍS	TÍTULO	PARTICIPANTES	TIPO ESTUDIO	SINTESIS METODOLOGÍA Y RESULTADOS	CASPE
1	Guifeng Ding, Yan Li, Jianrong Gao, Wenxia Wang, Huijuan Wang, Guiqin Bai	China	Associations between AGT, MTHFR, and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population	372	Casos y controles	<p>Lo autores genotiparon 26 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en tres genes mediante el uso de la tecnología QuantStudio™ 12 K Flex Real-Time PCR en 168 pacientes con preeclampsia y 204 pacientes sanas. Se analizaron las asociaciones de polimorfismos probados con preeclampsia a nivel de alelo, genotipo y haplotipo.</p> <p>Resultados. Una variante de codificación común en MTHFR, rs2274976, se asoció significativamente con un mayor riesgo de EP en modelos alélicos y genotipos (<math>P &lt; 0,05</math>). Los genotipos heterocigotos de rs699 (G/A vs G/G) en el gen AGT y rs3025035 (C/T vs C/C) en el gen VEGF mostraron asociaciones débiles con un mayor riesgo de PE, mientras que el genotipo homocigoto mutante de rs3024987 (TT vs C/C) y el genotipo heterocigoto de rs3025039 (C/T vs C/C) en el gen VEGF mostraron asociaciones débiles con una disminución del riesgo de PE (<math>P &lt; 0,05</math>).</p> <p>Discusión. Las asociaciones resultaron débiles y perdieron importancia después de múltiples correcciones de pruebas. Los resultados indicaron que rs2274976 en el gen MTHFR puede contribuir al aumento del riesgo de EP en mujeres embarazadas. Los polimorfismos de los genes AGT y VEGF pueden no desempeñar un papel significativo en el desarrollo de la EP.</p>	9/11
2	Procopciuc Lucia Maria, Nemeti Georgiana, Buzdugan Elena, Iancu Mihaela, Stamatian Florin, Caracostea Gabriela.	Rumania	Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia: A single center case-control study	217	Casos y controles	<p>Se realizó un análisis de polimorfismo de longitud de fragmento de restricción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-RFLP) en 217 mujeres embarazadas, de las cuales 87 mujeres embarazadas con EOPE/LOPE y 130 mujeres embarazadas normales. La relación entre los polimorfismos del gen RASS estudiados y EOPE/LOPE se probó mediante múltiples regresiones logísticas.</p> <p>Resultados. El análisis de regresión logística multivariante mostró que los polimorfismos AGT-M235T (OR ajustado = 4,63), AGT-T174M (OR ajustado = 4,13), REN-G83A (OR ajustado = 3) y CYP11B2-C344T (OR ajustado = 3,13) siguieron siendo factores de riesgo</p>	9/11

						<p>independientes para EOPE. Además, los polimorfismos ACE-I/D (OR ajustado = 4,04), ACE-A2350G (OR ajustado = 3,5), AGTR1-A1166C (OR ajustado = 2,73) y REN-G83A (OR ajustado = 2,67) siguieron siendo factores de riesgo independientes para LOPE. La frecuencia de sobrepeso fue significativamente diferente (<math>p = 0,001</math>) en mujeres embarazadas con EOPE, LOPE y el grupo control (LOPE:16, 29,6% vs. EOPE:12, 36,4% vs. grupo control:16, 12,3%). Las mujeres embarazadas con EOPE tuvieron bebés con un peso medio al nacer significativamente menor (<math>2067,9 \pm 887,9</math>) en comparación con las mujeres con LOPE (media <math>\pm</math> DE: <math>2860,1 \pm 771,1</math>, <math>p &lt; 0,001</math>) y las mujeres con embarazos normales, respectivamente (media <math>\pm</math> DE: <math>3324,9 \pm 484,9</math>, <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Conclusión. Se confirmó la influencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona a través de estas 8 variaciones genéticas en el inicio de la preeclampsia</p>	
3	Krishnaveni Chengalvala, Pushpa Kotur, Mitesh Shetty, Praveen Kumar, Jagadish T.V., Nagarjuna Sivaraj, Sharath Balakrishna	India	Association of maternal angiotensinogen gene M235T polymorphism with preeclampsia in South India: A tertiary care hospital	300	Casos y controles	<p>Un total de 300 mujeres que comprenden 150 embarazos preeclámpicos e igual número de embarazos normotensos se inscribieron en el estudio. El polimorfismo AGT M235T se determinó mediante la técnica PCR-RFLP. Se evaluaron diferencias en la distribución de alelos y genotipos entre casos y controles para la significación estadística mediante tabla de contingencia.</p> <p>Se encontró que la presencia de alelo AGT 235 T se asoció con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia [<math>P = 0,003</math>, Odds ratio = 1,69 (IC del 95%: 1,20–2,38)]. A nivel de genotipo, el odds ratio para el riesgo de EP fue de 2,52 (IC del 95%: 1,25–5,07) y 1,67 (IC del 95%: 1,05–2,63) en los modelos dominante y recesivo respectivamente.</p>	9/11
4	Aung M, Konoshita T, Moodley J, Gathiram P.	South African	Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women	603	Casos y controles	<p>Participaron del estudio 603 mujeres embarazadas; Se reclutaron 246 normotensos y 357 con EP (inicio temprano = 187, inicio tardío = 170). Cada grupo de estudio se subdividió en grupos infectados por el VIH y no infectados. La distribución y frecuencias de los polimorfismos genéticos de AGT (M235T), REN (C-5312T), AT1R (A1166C) y AT2R (C3123A) se determinaron en ADN purificado mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.</p> <p>Resultados. La distribución del alelo T y el genotipo TT de AGT en la EP fueron significativamente mayores que en el grupo normotenso (95% vs 91%, OR 1,9, IC del 95%: 1,2–3,1, <math>p = 0,0051</math>; 90% vs 83%, OR 1,84, IC del</p>	9/11

						95%: 1,11-3,05, p = 0,01) respectivamente. Las distribuciones de los genotipos de REN, AT1R y AT2R fueron similares en los grupos de EP y normotenso.	
5	Jansaka N., Pornwattanakrileert W., Tongsong T., Piyamongkol S., Piyamongkol W.	Tailandia	A study of the association between angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T) and preeclampsia in Thai pregnant women	203	Casos y controles	Se realizó un estudio de casos y controles para comparar las distribuciones de los genotipos y alelos AGT M235T entre 142 embarazos normotensivos como controles y 61 embarazos de preeclampsia como casos en un hospital universitario de atención terciaria en Chiang Mai, Tailandia. Los resultados muestran que la distribución de los genotipos AGT M235T (MM, MT y TT) de ambos grupos no fue significativamente diferente (preeclampsia: 0,0, 16,4, 83,6%; control: 2,1, 22,5, 75,4%, respectivamente; p = 0,30). Además, no hubo diferencias estadísticas en la distribución de los alelos AGT M235T (alelos M y T) (preeclampsia: 8,2 y 91,8% versus control: 13,4 y 86,6%, respectivamente; p = 0,14). En este estudio, las distribuciones de AGT M235T no fueron diferentes en ambos grupos. Por lo tanto, el polimorfismo AGT M235T puede no desempeñar un papel significativo en la fisiopatología de la preeclampsia en la población tailandesa.	8/11
6	Kim Y.J., Park M.H., Park H.S., Lee K.S., Ha E.H., Pang M.G.	Korea	Associations of polymorphisms of the angiotensinogen M235 polymorphism and angiotensin-converting-enzyme intron 16 insertion/deletion polymorphism with preeclampsia in Korean women	218	Casos y controles	Se realizó un estudio de casos y controles en el hospital en mujeres coreanas para investigar la asociación entre la preeclampsia y el polimorfismo angiotensinógeno M235T y también para determinar la asociación entre la preeclampsia y el polimorfismo intrón 16 de la enzima convertidora de angiotensina. Métodos: Se extrajo ADN de sangre total de 104 pacientes con preeclampsia y 114 mujeres embarazadas sanas. Todas las muestras fueron genotipadas para todos los polimorfismos utilizando amplificación después de PCR de variantes alélicas conocidas. Los resultados se analizaron con la prueba de chi cuadrado, la prueba t de Student y la regresión logística. Resultados: 18 de 50 mujeres con preeclampsia (36,0%) en mujeres nulíparas y 15 de 37 mujeres con preeclampsia (40,5%) en mujeres paros fueron homocigotas para la sustitución de metionina (M235) a treonina (T235) en el residuo 235 del gen AGT, frente a 12 de 38 mujeres en mujeres de control nulíparas y 18 de 50 mujeres en mujeres de control paroso. No hubo asociación entre el polimorfismo AGT M235T y la preeclampsia según la edad. Catorce de 55 mujeres con preeclampsia (25,5%) en mujeres nulíparas y 11 de 39 mujeres con preeclampsia (28,2%) en mujeres parosas fueron homocigotas para el alelo D del intrón ACE 16, frente a 9 de 52 mujeres en mujeres de control nulíparo y 16 de 53 mujeres en mujeres de	8/11

						control paroso. No se demostró asociación entre el alelo D del intrón ACE 16 y la preeclampsia según la edad. Hubo diferencias significativas en el peso al nacer y las semanas de parto entre los controles y los pacientes con preeclampsia (P<0,001). No hubo diferencias significativas en la edad y la nuliparidad entre los controles y los pacientes con preeclampsia. Conclusión: El resultado indica que el polimorfismo AGT M235T y el polimorfismo ACE intron 16 no juegan un papel significativo en la preeclampsia observada en mujeres coreanas.	
7	Zitouni H, Ben Ali Gannoum M, Raguema N, Maleh W, Zouari I, Faleh RE, Guibourdenche J, Almawi WY, Mahjoub T.	Túnez	Contribution of angiotensinogen M235T and T174M gene variants and haplotypes to preeclampsia and its severity in (North African) Tunisians.	550	Casos y controles	Este estudio de casos y controles incluyó a 550 mujeres embarazadas tunecinas: 272 con EP, de las cuales 147 presentaron EP leve y 125 con EP grave, junto con 278 mujeres de control no relacionadas con la edad y la etnia. El genotipado AGT se realizó mediante polimorfismo de longitud de fragmento de reacción en cadena de la polimerasa. Resultados: La frecuencia de alelos menores (MAF) M235T significativamente mayor se asoció con un mayor riesgo de EP (p < 0,001). Se encontró una disminución de la frecuencia de portadores heterocigotos del genotipo T174M en mujeres control (p = 0,015), lo que sugiere un efecto protector de este genotipo (Odds ratio [intervalo de confianza del 95%] = 0,51 [0,29–0,89]). El análisis de haplotipos de dos locus demostró que los haplotipos MM y TT se asocian negativa y positivamente con la EP, respectivamente. La MAF de M253T, pero no T174M, fue mayor en el grupo de EP grave, y la portación del alelo menor M235T o T174M se asoció con un aumento del índice de masa corporal (p < 0,001) entre las mujeres con EP no seleccionadas. Conclusiones: AGT Las variantes M235T y T174M contribuyen a un mayor riesgo de desarrollar EP, y para M235T a la gravedad de la EP.	8/11
8	Zhang H, Li YX, Peng WJ, Li ZW, Zhang CH, Di HH, Shen XP, Zhu JF, Yan WR.	China	The Gene Variants of Maternal/Fetal Renin-Angiotensin System in Preeclampsia: A Hybrid Case-Parent/Mother-Control Study	616	Estudio híbrido de caso-padre/madre-control	Se realizó un estudio híbrido para investigar la influencia de los polimorfismos ACE I/D materno y fetal, ACE G2350A, AGT M235T, AGT T174M y AT1R A1166C en la EP en mujeres chinas Han. Los polimorfismos fueron genotipados en 1.488 sujetos (256 pacientes que experimentaron EP, junto con sus fetos y parejas, y 360 controles normotensos con sus fetos). Las pruebas de desequilibrio de transmisión revelaron que ACE I/D (P = 0,041), ACE G2350A (P = 0,035) y AT1R A1166C (P = 0,018) se asociaron con EP materna. Los análisis logarítmicos lineales revelaron que las madres cuya descendencia portaba el genotipo MM de AGT M235T	8/11

						tenían un mayor riesgo de EP (OR = 1,54, P = 0,010), mientras que las madres cuya descendencia portaba el genotipo II de ACE I/D o el genotipo GG de ACE G2350A tenían un riesgo reducido (OR = 0,58, P = 0,039; OR = 0,47, P = 0,045, respectivamente). Nuestros hallazgos demuestran que los polimorfismos fetales ACE I/D, ACE G2350A, AGT M235T y AT1R A1166C pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de EP entre las mujeres chinas embarazadas.	
9	Ehsan Alaei, Maryam Mirahmadi, Masoumeh Ghasemi, Elham Kashani, marzieh attar, Majid Shahbaz	Irán	Association study of M235T and A-6G polymorphisms in the angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in the Iranian population	418	Casos y controles	<p>En este estudio, se examinaron 240 pacientes con preeclampsia no relacionada y 178 mujeres normotensas. Se extrajo ADN genómico y luego se evaluaron los polimorfismos M235T(C/T) y A-6G del gen AGT. El genotipado de los polimorfismos M235T y A-6G se realizó mediante SSP-PCR y MS-PCR, respectivamente.</p> <p>Resultados. Se observó una asociación protectora significativa entre el alelo A-6G G, el genotipo heterocigoto A-6G A/G (OR = 0,6, p = 0,007 y OR = 0,6, p = 0,04) frente a la EP. Además, se demostró que dos copias del alelo A-6G A aumentarían el riesgo de EP (OR: 0,62, p = 0,04). Nuestros resultados no mostraron una asociación significativa para el polimorfismo M235T y la EP. Sin embargo, las combinaciones del genotipo A-6G A/A y el genotipo M235T T/C (OR = 0,4, p = 0,02) y también el genotipo A-6G A/G y el genotipo M235T T/C (OR = 0,5, p = 0,04) en los controles representaron una asociación protectora significativa contra la EP.</p> <p>Conclusión. De acuerdo con la existencia de una correlación significativa entre dos polimorfismos candidatos, los polimorfismos A-6G y M235T, con la enfermedad de EP en nuestro estudio, pueden considerarse como factores valiosos en la susceptibilidad a la enfermedad de EP en mujeres iraníes.</p>	9/11

## 8. DISCUSIÓN

La revisión realizada tuvo por objetivo identificar la relación entre el polimorfismo M235T del gen AGT y la preclamsia en gestantes a nivel mundial, siendo la preclamsia un problema de salud pública y una de las principales causas de muerte materna. Este estudio responde a este propósito, a pesar de las limitaciones que se presentaron durante el proceso de desarrollo, como se explicitó en los resultados.

Durante la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos seleccionadas, se estableció que los artículos consultados describen una alta variabilidad entre la presencia del polimorfismo y el diagnóstico de preeclamsia. En general en tres de los nueve artículos analizados en este estudio (Rumania, Sudáfrica e India), se encontró que el gen AGT juega un papel importante en la regulación de la presión arterial, lo que indica que puede ser un gen candidato a la susceptibilidad en el desarrollo de la preclamsia.

Entre los estudios que encontraron hallazgos positivos para la asociación se destacan el estudio de Procopciuc et al. (2019), realizado en Rumania, en el cual se menciona que el polimorfismo M235T podría considerarse un posible factor de riesgo para el desarrollo de la preeclamsia, permitiendo observar que en el análisis de regresión univariante el riesgo para desarrollar preclamsia de inicio temprano (Menos de 34 semanas de gestación), se incrementó significativamente en portadores del AGTM235T genotipos variante MT+TT (OR=4,86 sin ajustar). Además, el riesgo de desarrollar preeclamsia de inicio tardío (Más de 34 semanas de gestación), fue significativo en portadores de los genotipos variantes para AGT-M235T (sin ajustar) OR=2,46). Al realizar un análisis de regresión logística multivariante se evidenció que el polimorfismo AGT-M235T (OR ajustado = 4,63), siguió siendo factor de riesgo independiente para preclamsia de inicio temprano. Estos resultados encontrados en una cohorte de mujeres preeclámpticas de Transilvania revelaron que el polimorfismo AGT- M235T, al igual

que el polimorfismo AGT-T174M son predictores independientes para preclamsia de inicio temprano, pero no para preclamsia de inicio tardío en esta muestra rumana.

Asimismo, en el estudio de Aung et al. (2017), llevado a cabo en Durban Sudáfrica, se estableció que las mujeres con alelo T y genotipo TT de AGT (M235T) tienen casi 2 veces más probabilidades de desarrollar EP en comparación con mujeres embarazadas normotensas con genotipos MM y MT y el alelo M en la población negra sudafricana independientemente de estado serológico(37).

Por otra parte, en el estudio de Krishnaveni et al. (2017) realizado en la India, es el primer estudio para examinar la participación del polimorfismo AGT M235T con el aumento del riesgo de desarrollar preeclamsia en la población del sur de la India, en el cual los resultados muestran una asociación estadísticamente significativa entre el genotipo AGT 235 TT y el aumento del riesgo de desarrollar preeclamsia [P = 0,003, Odds ratio = 1,69 (IC del 95%: 1,20–2,38)](36).

Los resultados anteriores coinciden en afirmar que el alelo T y el genotipo TT de AGT (M235T) podría considerarse como genotipo de alto riesgo para el desarrollo de preclamsia. También dichos estudio identifican que el polimorfismo Rs699 (M235T) localizado en el exón 2 del gen AGT y el rs4762 (T174 M) son dos polimorfismos comunes en el gen AGT y son los loci más estudiados en estudios epidemiológicos de preclamsia, los cuales se pueden utilizar como una variante genética que puede ser una causa de patogénesis de la preeclamsia. Las asociaciones encontradas son consistentes con estudios como los realizados por Afshariani et al. (2014), Aunga et al. (2017) y dos metaanálisis realizados por Lin et al. (2012) y Shanshan et al. (2012), los cuales mostraron que la presencia del genotipo TT (polimorfismo M235T) está asociado con hipertensión durante el embarazo (50-54).

De igual manera, Zafarmand et al. (55) también informaron que el genotipo del alelo T y TT de AGT (M235T) se asociaron con presión arterial elevada durante el embarazo en mujeres holandesas. Los metanálisis realizados por Medica et al. (56), Zafarmand et al. (57) y Lin et al. (58) dan a conocer que las mujeres con el genotipo TT tenían casi dos veces mayor riesgo del desarrollo de preeclampsia y se encontró que había estadísticamente asociación significativa entre el polimorfismo del gen AGT (M235T) y desarrollo de preclamsia.

Sin embargo, los resultados son controvertidos entre diferentes estudios, la mayor parte de la correlación positiva parece ser de población caucásica, mientras que, en la población asiática, la asociación no es significativa. Esto se pudo observar en el estudio de Guifeng (2022), realizado en china, en el cual los seis polimorfismos evaluados, que incluyeron s699 y rs4762 en AGT, no se asociaron con el riesgo de preclamsia en los modelos alélicos. Este hallazgo estuvo de acuerdo con algunos estudios que informaron que rs699 y rs4762 no eran factores de riesgo para el desarrollo de preclamsia en gestantes asiáticos (incluidas las chinas), africanos y/o caucásicos (43–46). Si bien algunos estudios sugieren que el polimorfismo AGT M235T (rs699) (47) se asocia con preclamsia entre la población china, pero esta asociación podría ser rara o ausente en una población diferente (48,49).

Asimismo, en el estudio de Jansaka (2021), efectuado en Tailandia se encontró que los resultados muestran que la distribución de los genotipos AGT M235T (MM, MT y TT) de ambos grupos no fue significativamente diferente (preeclampsia: 0,0, 16,4, 83,6%; control: 2,1, 22,5, 75,4%, respectivamente;  $p = 0,30$ ) (38). Además, no hubo diferencias estadísticas en la distribución de los alelos AGT M235T (alelos M y T) (preeclampsia: 8,2 y 91,8% versus control: 13,4 y 86,6%, respectivamente;  $p = 0,14$ ). En este estudio, las distribuciones de AGT M235T no fueron diferentes en ambos grupos. Por lo tanto, el polimorfismo AGT M235T puede no desempeñar un papel significativo en la fisiopatología de la preeclampsia en la población tailandesa. En cuanto a los efectos de los alelos M y

T, los resultados de este el estudio no demostró diferencias significativas entre los grupos de preeclampsia y control ( $p = 1/4,55$  y  $0,19$ , respectivamente). Estos hallazgos respaldan un estudio previo efectuado por Morgan et al. (1999) que informa que no hay evidencia de que AGT M235T se asocie con preeclampsia en la población de Nottingham (59). Además, resultados similares fueron exhibidos por otros estudios, uno en Corea (Kim et al. 2004) (60) y el otro en China (Guo et al. 1997) (61).

Por otra parte, en el estudio de Kim YJ (2004), hecho en Corea no hubo asociación entre el polimorfismo AGT M235T y la preeclampsia según la edad. Los resultados indican que el polimorfismo AGT M235T no juegan un papel significativo en la preeclampsia observada en mujeres coreanas embarazadas (39).

De igual manera, dicho resultado se observó en el estudio de Zitouni (2018), realizado en Túnez, donde se observó que la frecuencia de alelos menores (MAF) M235T significativamente mayor se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia ( $p < 0,001$ ). El análisis demostró que el haplotipo TT positivamente con la preeclampsia. La MAF de M235T, fue mayor en el grupo de preeclampsia grave, y la portación del alelo menor M235T o T174M se asoció con un aumento del índice de masa corporal ( $p < 0,001$ ) entre las mujeres con preeclampsia no seleccionadas (40).

De otro lado en el estudio de Zhan et al. (2017) en China, los análisis logarítmicos lineales revelaron que las madres cuya descendencia portaba el genotipo MM de AGT M235T tenían un mayor riesgo de preeclampsia ( $OR = 1,54$ ,  $P = 0,010$ ), mientras que las madres cuya descendencia portaba el genotipo II de ACE I/D o el genotipo GG de ACE G2350A tenían un riesgo reducido ( $OR = 0,58$ ,  $P = 0,039$ ;  $OR = 0,47$ ,  $P = 0,045$ , respectivamente). Estos hallazgos demuestran que los polimorfismos fetales ACE I/D, ACE G2350A, AGT M235T y AT1R A1166C pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de preeclampsia entre las mujeres chinas embarazadas. Este estudio demostró, por primera vez, que el AGT M235T

se asoció significativamente con el desarrollo de preeclampsia en mujeres chinas (41).

Finalmente, los resultados del estudio realizado en Irán por Ehsan Alaei (2019), no mostraron una asociación significativa para el polimorfismo M235T y la preeclampsia. Sin embargo, las combinaciones del genotipo A-6G A/A y el genotipo M235T T/C (OR = 0,4, p = 0,02) y también el genotipo A-6G A/G y el genotipo M235T T/C (OR = 0,5, p = 0,04) en los controles representaron una asociación protectora significativa contra la preeclampsia. De acuerdo con la existencia de una correlación significativa entre dos polimorfismos candidatos, los polimorfismos A-6G y M235T, con la enfermedad de preeclampsia en este estudio, pueden considerarse como factores valiosos en la susceptibilidad a la enfermedad de preeclampsia en mujeres iraníes(42).

Todo lo anteriormente descrito, nos permite afirmar que el polimorfismo del gen AGT M235T puede causar un aumento de la presión arterial en la preeclampsia en el embarazo; sin embargo, la evidencia sigue siendo controvertida y no es contundente, por lo que se requiere realizar estudios con tamaños de muestras más grande y que hagan uso de técnicas combinadas de RFLP y PCR, por tanto, otros estudios prospectivos son necesarios para confirmar y replicar estas asociaciones.

## **9. CONCLUSIONES**

En los estudios que evaluaron la asociación del polimorfismo M235T del gen AGT y el diagnóstico de preeclampsia se puede concluir que si bien el tamaño de muestra pequeño( menor a 300 participantes) pudiera ser una limitación para obtener una asociación estadísticamente significativa entre el factor de riesgo y el diagnóstico en los resultados de esta revisión no lo fue, por cuanto los estudios de Rumania e India si mostraron asociación entre las variables de estudio, permitiendo establecer que el factor determinante para encontrar la asociación fue la utilización de las dos técnicas complementarias de extracción y secuenciación del ADN mediante técnicas de RT- PCR y RFLP.

Los resultados son controvertidos entre diferentes estudios, la mayor parte de la correlación positiva parece ser de población caucásica, mientras que, en la población asiática, las asociaciones no fueron significativa

El polimorfismo del gen AGT M235T puede causar un aumento de la presión arterial en la preeclampsia en el embarazo; sin embargo, la evidencia sigue siendo controvertida y no es contundente, por lo que se requiere realizar estudios con tamaños de muestras más grande y que hagan uso de técnicas combinadas de RFLP y PCR.

## **10. RECOMENDACIONES**

- Considerando el vacío de conocimiento en países latinoamericanos, se considera necesario llevar a cabo un estudio observacional analítico tipo casos y controles o de seguimiento a una cohorte con población mestiza colombiana, en este caso para el departamento de Nariño, con un tamaño de muestra superior a 300 gestantes y preferiblemente empleando técnicas combinadas de análisis genético como pruebas de PCR en tiempo real y RFLP, teniendo en cuenta que los resultados obtenidos con asociación significativa han sido realizados en población asiática( China), Europea(Rumania) y Africana (Sudáfrica)
- De igual manera, teniendo en cuenta la importancia de la preeclampsia como un problema de salud pública es necesario continuar desarrollando otras revisiones sistemáticas y metaanálisis posteriores a fin de contrastar nuevas evidencias publicadas que sirvan para la toma de decisiones mediante la aplicación a la medicina personalizada por parte de los profesionales de la salud.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Curiel & Prieto & Mora, E y María y J. Factores relacionados con el desarrollo de preeclampsia. Revisión de la bibliografía. [En línea] Clínica e investigación en ginecología y obstetricia, 2008. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2662505>.
2. Mariño & Chimbo & Caicedo, Mónica y Cristina y Carla. Factores de riesgo y predictores de preeclampsia: una mirada al futuro. [En línea] 2018. [http://www.revhipertension.com/rlh\\_1\\_2018/factores\\_riesgo\\_predictores.pdf](http://www.revhipertension.com/rlh_1_2018/factores_riesgo_predictores.pdf).
3. Organización Panamericana de la Salud. Día de la concientización sobre la Preeclampsia. [En línea] noviembre de 2019. [https://www.paho.org/clap/index.php?option=com\\_content&view=article&id=570:dia-de-concientizacion-sobre-la-preeclampsia-22-de-mayo&Itemid=215&lang=es](https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=570:dia-de-concientizacion-sobre-la-preeclampsia-22-de-mayo&Itemid=215&lang=es).
4. Pesquisa Javeriana. preeclampsia. [En línea] 2019. <https://www.javeriana.edu.co/pesquisa/tag/preeclampsia/>.
5. Avena & Joerin & Dozдор, Josefina y Verónica y Lorena. PREECLAMPSIA ECLAMPSIA. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. [En línea] 2007. [https://med.unne.edu.ar/revistas/revista165/5\\_165.pdf](https://med.unne.edu.ar/revistas/revista165/5_165.pdf).
6. Morgan & Calderón & Martínez, Fred y Sergio y Jesús. Factores de riesgo asociados con preeclampsia: estudio de casos y controles. Ginecol Obstet Mex. [En línea] 2010. <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2010/gom103b.pdf>.
7. Vargas & Acosta & Moreno, Víctor y Gustavo y Adrián. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. Revista chilena de obstetricia y ginecología. [En línea] 2012. [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0717-75262012000600013&lng=es&nrm=iso](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262012000600013&lng=es&nrm=iso).
8. Rosario, D, Gonzáles, M y Miranda, E. Prevalencia del síndrome metabólico en pre-eclampsia. Revista Médica La Paz [Internet]. [En línea] 2017.

[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582017000200005](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000200005).

9. Al-Jameil & Azis & Fareed, Noura y Farah Y Mohammad. A Brief Overview of Preeclampsia. [En línea] Published online 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3881982/>.

10. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. [En línea] 8 de junio de 2019. <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/Boletin-epidemiologico-semana-23-2019.pdf>.

11. —. Semana epidemiológica. [En línea] 29 de febrero de 2020. <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemilogico.aspx>.

12. Chávez, Gerardo y Tejada & Suares, Angela y Diana. Preeclampsia: nuevas etiologías. [En línea] 2010. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0124-71072010000100016&lng=e&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0124-71072010000100016&lng=e&nrm=iso&tlng=es).

13. Williams & Broughton, Paula y Fiona. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. [En línea] 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21429808/>.

14. Mesa & Jimeno & Mora, Clara y Mercedes y Adriana. Factores de riesgo para la Preeclampsia Severa y Temprana en el Hospital General de Medellín 1999-2000. [En línea] 2001. <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/674>.

15. Serrano & Páez & Martínez, Norma y María y María. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. [En línea] 2002. <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/275>.

16. Miyakoshi & Tanaka & Matsumoto & Hattori, Kei y Mamoru y Tadashi y Yoshihisa . Hypertensive disorders in Japanese women with gestational glucose intolerance. [En línea] junio de 2004. doi: 10.1016/j.diabres.2003.11.002.

17. Zafarmand & Franx & Sabour & Schouw, Mohammad y Arie y Siamak y Yvone. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC cohort study. [En línea] 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18957799/>.

18. Gamez, Raul. Evaluación de polimorfismos genéticos asociados a hipertensión arterial. [En línea] Universidad Autónoma de Nuevo León, 2010. <http://eprints.uanl.mx/2116/1/1080059966.pdf>.

19. Duckitt & Harrington, Kirsten y Deborah. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. [En línea] 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15743856/>.
20. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): How to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *British Medical Journal*. [En línea] 12;330(7491):576–80, 12 de Marzo de 2005. <https://www.bmj.com/content/bmj/330/7491/576.full.pdf>.
21. Meads CA, Crossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, Ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: Systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technology Assessment*. 12(6):1–249. [En línea] 2008. [Citado el: 2 de diciembre de 2020.] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18331705/>.
22. Aristizábal D, García E, McEwen J, Caulfield M, Méndez J, Medina E, et al. Bases genéticas de la hipertensión arterial esencial en Colombia: avances en nueve años de estudio. *Revista Colombiana de Cardiología*. 12(6):409–30. [En línea] 2006. [Citado el: 2 de diciembre de 2020.] [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332006000200004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332006000200004).
23. Muñoz LM, Rodríguez V, Castillo E, Buitrón D, Vallejo F, Zúñiga L, et al. Condiciones de acceso al programa de control prenatal en un centro de primer nivel de atención de la Ciudad de Pasto, Colombia. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 65(2):157–62. [En línea] 2019. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v65n2/a04v65n2.pdf>.
24. Aguillon J, Valencia H, Loango N, Zarate M del P, Landazuri. P. Polimorfismo M235T del Angiotensinogeno, polimorfismo I/D del gen de la ECA y la Actividad de la Enzima en Mujeres Gestantes. *Revista de la Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas*. 23:42–51. [En línea] 2011. <https://www.revistaaccb.org/r/index.php/accb/article/view/32/33>.
25. Vázquez, J C. Prevalencia de preeclampsia en embarazadas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Central de Instituto de Previsión Social. Paraguay: Universidad Nacional de Caaguazú. [En línea] 2018. [Citado el: 30 de noviembre de 2020.] <https://repositorio.fcmunca.edu.py/jspui/handle/123456789/98>.
26. Fleming N, O’Driscoll T, Becker G, Spitzer RF, Allen L, Millar D, et al. Adolescent Pregnancy Guidelines. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 1;37(8):740–56. [En línea] 2015. <https://www.jogc.com/action/showPdf?pii=S1701-2163%2815%2930180-8>.

27. Teppa-Garrán A, Oviedo NJ, Proverbio T, Proverbio F, Marín R. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. p. 321-331. [En línea] 2016. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a08v60n4.pdf>.
28. Candel Pau J, Llurba Olivé E, Castillo Salinas F, Carrascosa A. Restricción del crecimiento intrauterino en recién nacidos pretérmino: impacto en el desarrollo neuropsicológico y endocrinometabólico en edad preescolar. España: Universitat Autònoma de Barcelona. [En línea] 2014. [Citado el: 1 de diciembre de 2020.] <https://ddd.uab.cat/record/127183>.
29. AK., Suleiman. Risk factors on hypertensive disorders among Jordanian pregnant women. *Global journal of health science*. 6(2):138–44. [En línea] 2014. [Citado el: 1 de diciembre de 2020.] [/pmc/articles/PMC4825386/?report=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825386/?report=abstract).
30. Beltrán G Óscar A. Revisiones sistemáticas de la literatura. *Rev Col Gastroenterol [Internet]*. 2005 Mar [cited 2022 May 30]; 20( 1 ): 60-69. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-9957200500010009&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-9957200500010009&lng=en).
31. Hernández-Sampieri, R. Fernández-Collado, Carlos, Baptista-Lucio, Pilar. (2006). *Metodología de la investigación*. McGraw-Hill Interamericana Cuarta edición. México
32. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D & Moher, D. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799. [En línea] 2021. [Citado el 8 de mayo de 2022.]. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0300893221002748?token=53F4350473DEA5D1912DDBC2E0BDF15D2D6FFF72F325DD0F5F76B38CA451917364BAA DF6E48ACE777A3E1CB12AEE85CB&originRegion=us-east-1&originCreation=20220531041415>
33. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. CASPe, D.L.: A-516-2005, editors. Cuaderno I. [En línea] 2008. [Citado el 8 de mayo de 2022.]. [https://redcaspe.org/casos\\_y\\_controles.pdf](https://redcaspe.org/casos_y_controles.pdf)
34. Dinga, G., Li, Y., Gao, J., Wang, W., Wang, H., & Bai, G. Associations between AGT, MTHFR, and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population. *Placenta*. [En línea] 2022. [Citado el 8 de mayo de 2022.]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014340042200011X>
35. Procopciuc, L. M., Nemeti, G., Buzdugan, E., Iancu, M., Stamatian, F., & Caracostea, G. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early-and late-onset preeclampsia: A single center case-control study. *Pregnancy*

hypertension, 18, 1-8. [En línea] 2019. [Citado el 8 de mayo de 2022.] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210778919301217>

36. Chengalvala, K., Kotur, P., Shetty, M., Kumar, P., Jagadish, T. V., Sivaraj, N., & Balakrishna, S. (2017). Association of maternal angiotensinogen gene M235T polymorphism with preeclampsia in South India: A tertiary care hospital-based case-control study. *Meta Gene*, 11, 108-110. [En línea] 2017. [Citado el 8 de mayo de 2022.] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214540016300949>

37. Aung, M., Konoshita, T., Moodley, J., & Gathiram, P. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 215, 180-187. [En línea] 2017. [Citado el 8 de mayo de 2022.] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211517302464>

38. Natpat Jansaka, Weerawich Pornwattanakrilit, Theera Tongsong, Sirivipa Piyamongkol & Wirawit Piyamongkol. A study of the association between angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T) and preeclampsia in Thai pregnant women, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, [En línea] 2021. [Citado el 8 de mayo de 2022.]. DOI: 10.1080/01443615.2020.1837757

39. Kim YJ, Park MH, Park HS, Lee KS, Ha EH, Pang MG. Associations of polymorphisms of the angiotensinogen M235 polymorphism and angiotensin-converting-enzyme intron 16 insertion/deletion polymorphism with preeclampsia in Korean women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. [En línea] 2004 Sep 10;116(1):48-53. [Citado el 10 de mayo de 2022.]. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.01.035. PMID: 15294367.

40. Zitouni, H., Ben Ali Gannoum, M., Raguema, N., Maleh, W., Zouari, I., Faleh, R. E. & Mahjoub, T. Contribution of angiotensinogen M235T and T174M gene variants and haplotypes to preeclampsia and its severity in (North African) Tunisians. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 19(1), [En línea] 2018. [Citado el 10 de mayo de 2022.]. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1470320317753924>

41. Zhang, H., Li, YX., Peng, WJ. et al. The Gene Variants of Maternal/Fetal Renin-Angiotensin System in Preeclampsia: A Hybrid Case-Parent/Mother-Control Study. *Sci Rep* 7, 5087 [En línea] 2017. [Citado el 12 de mayo de 2022.]. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05411-z>

42. Alaei, E., Mirahmadi, M., Ghasemi, M., Kashani, E., Attar, M., & Shahbazi, M. Association study of M235T and A-6G polymorphisms in angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in Iranian population. *Annals of Human Genetics*, 83(6), 418-425. [En línea] 2019. [Citado el 12 de mayo de 2022.]. <https://doi.org/10.1111/ahg.12323>

43. Guo G., Wilton A.N., Fu Y, Qiu H., Brennecke SP, Cooper DW., Angiotensinogen gene variation in a population case-control study of preeclampsia/eclampsia in Australians and Chinese, *Electrophoresis* 18 (1997) 1646–1649, [https://doi.org/ 10.1002/elps.1150180929](https://doi.org/10.1002/elps.1150180929).
44. Knyrim E, Muetze S, Eggermann T, Rudnik-Schoeneborn S, Lindt R, Ortlepp JR., Rath W, Zerres K, Genetic analysis of the angiotensinogen gene in preeclampsia: study of German women and review of the literature, *Gynecol. Obstet. Invest.* 66 (2008) 203–208, <https://doi.org/10.1159/000146084>.
45. Lin R, Lei Y, Yuan Z, Ju H, Li D, Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis, *Ann. Hum. Genet.* 76 (2012) 377–386, <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00722.x>.
46. Zhang G, Zhao J, Yi J, Luan Y, Wang Q, Association between gene polymorphisms on chromosome 1 and susceptibility to pre-eclampsia: an updated meta-analysis, *Med. Sci. Monit.* 22 (2016) 2202–2214, <https://doi.org/10.12659/msm.896552>.
47. Zhu M, Zhang J, Nie S, Yan W, Associations of ACE I/D, AGT M235T gene polymorphisms with pregnancy induced hypertension in Chinese population: a meta-analysis, *J. Assist. Reprod. Genet.* 29 (2012) 921–932, [https://doi.org/ 10.1007/s10815-012-9800-4](https://doi.org/10.1007/s10815-012-9800-4).
48. Kim YJ, Park BH, Park H, Jung SC, Pang MG, Ryu HM, Lee KS, Eom SM, Park HY, No association of the genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase, dimethylarginine dimethylaminohydrolase, and vascular endothelial growth factor with preeclampsia in Korean populations, *Twin Res. Hum. Genet.* 11 (2008) 77–83, <https://doi.org/10.1375/twin.11.1.77>.
49. X.M. Wang, H.Y. Wu, X.J. Qiu, Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and risk of preeclampsia: an updated meta-analysis based on 51 studies, *Arch. Med. Res.* 44 (2013) 159–168, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.01.011>.
50. Afshariani R, Roozbeh J, Sharifian M, Ghaedi M, Samsami Dehaghani A, Ghaderi A, Association between angiotensinogen M235T polymorphism and preeclampsia in Iranian pregnant women, *J. Fam. Reprod. Health* 8 (4) (2014) 169–173 PMID: 25530769.
51. Aunga M, Konoshitab T, Moodleyc J, Gathiram P, Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women, *Euro. J. Obstetrics Gynecol. Reprod. Biol.* 215 (2017) 180–187, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.011>.

52. Lin R, Lei Y, Yuan Z, Ju H, Li D, Angiotensinogen gene M235T and T174 M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis, *Ann Human Genet* 76 (5) (2012) 377–386, <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00722.x>.
53. Shanshan N, Zhang Y, Deng Y, Gong Y, Huang J, Bai Y, Zhou R, AGT M235T polymorphism contributes to risk of preeclampsia: evidence from a meta-analysis, *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 13 (3) (2012) 379–386, <https://doi.org/10.1177/1470320312440903>.
54. Aggarwal S, Dimri N, Tandon I., Agarwal S, Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphisms, *J Obstet Gynaecol Res* 37 (2011) 1335–1341, <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01523.x>.
55. Zafarmand MH, Franx A, Sabour S, van der Schouw YT, Grobbee DE, de Leeuw PW, et al. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect- EPIC cohort study. *Hypertens Res* 2008;31(7):1299–305.
56. Medica I, Kastrin A, Peterlin B. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131 (2):115–26.
57. Zafarmand MH, Nijdam ME, Franx A, Grobbee DE, Bots ML. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies. *JHypertens* 2008; 26(9):1726–34.
58. Lin R, Lei Y, Yuan Z, Ju H, Li D. Angiotensinogen gene M235T and T174 M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis. *Ann Human Genet* 2012; 76(5):377–86.
59. Morgan L, Crawshaw S, Baker PN, Broughton Pipkin F, Kalsheker N. 1999. Maternal and fetal angiotensinogen gene allele sharing in preeclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 106: 244–251.
60. Kim YJ, Park MH, Park HS, Lee KS, Ha EH, Pang MG. 2004. Associations of polymorphisms of the angiotensinogen M235 polymorphism and angiotensin-converting-enzyme intron 16 insertion/deletion polymorphism with preeclampsia in Korean women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 116:48–53.
61. Guo G, Wilton AN, Fu Y, Qiu H, Brennecke SP, Cooper DW. 1997. Angiotensinogen gene variation in a population case-control study of preeclampsia/eclampsia in Australians and Chinese. *Electrophoresis* 18: 1646–1649.

## ANEXOS

### Anexo 1. PROTOCOLO REVISIÓN SISTEMÁTICA

<b>Título del proyecto:</b> Polimorfismo M235T del gen AGT en gestantes con preclamsia	
<b>Línea de investigación</b>	Salud familiar y comunitaria
<b>Grupo de Investigación a la que se articula</b>	Rhizome Group II
<b>Investigador principal</b>	Camila Alejandra Moran Arciniegas
<b>Correo electrónico</b>	Camilamoral03.14.15@gmail.com
<b>Teléfonos</b>	3186195295
<b>Coinvestigadores</b>	
<b>1. Juan José Martínez Narváez</b>	juanjosenm3008@gmail.com
<b>2. Juan David Pantoja Zarama</b>	Pantojazaramaj@gmail.com
<b>3. Juan Pablo Villota Benavidez</b>	Jpvillota50@gmail.com

<b>Duración del proyecto (Fecha de inicio/fecha final)</b>	Cuatro meses (Marzo – junio de 2022)
<b>Fuentes de financiación y valor</b>	
<b>Opción (Financiación externa o recursos propios)</b>	Recursos propios estudiantes  Asesoría Temática (Especie – FUSM)  Asesoría metodológica (Especie - UCC)
<b>Valor total del proyecto</b>	\$ 8.000.000

**Nombre del proyecto:** Polimorfismo M235T del gen AGT en gestantes con preeclampsia: una revisión sistemática

**Asesor Metodológico:** Franco Andrés Montenegro Coral

**Asesor Científico:** Filipo Vladimir Moran Montenegro

## **PROCEDIMIENTO**

En este apartado se presenta aquello que se conoce y desconoce del fenómeno de interés basado sobre la revisión de la literatura pertinente. Se presenta la metodología de revisión sistemática, que muestra los resultados de las variables objeto de estudio: el Polimorfismo M235T del gen AGT y los trastornos hipertensivos en gestantes. Definiendo, los conceptos existentes, dimensiones a evaluar, instrumentos de evaluación de cada estudio y los factores asociados.

Siguiendo con lo estipulado en el protocolo número 11042022 (Anexo 1. Protocolo de la RS)

Dentro del diseño del estudio, para la revisión de literatura científica, se recogerá, se categorizará, se evaluará y se sintetizarán los resultados de la investigación. La pregunta orientadora para la revisión es ¿Cuál es la caracterización de la

producción científica relacionada con la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preclamsia en gestantes?

La pregunta orientadora se elaboró a partir de las palabras claves resultantes de la estrategia PICO, como se describe en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Formato PICO: palabras clave

Población	Pregnant women
Intervención	Polymorphism M235T AND angiotensinogen gene
Comparación	Polymorphism M235T AND angiotensinogen gene
Outcomes/Resultados	Preeclampsia
Pregunta de investigación	¿Cuál es la caracterización de la producción científica relacionada con la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preclamsia en gestantes?

Por lo tanto, se busca caracterizar la producción científica relacionada con la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preclamsia en gestantes.

## **FUENTES DE INFORMACIÓN**

La búsqueda se realizará en bases de datos especializadas y metabuscadores como Science Direct, Scopus, Springer Link, MedLINE (PubMed) y Google Scholar. y adicionalmente se empleará el método de revisión de listas de referencias, haciendo con esto un control de las referencias publicadas en cada uno de los estudios seleccionados; de estas fuentes se tomarán las publicaciones realizadas desde 2018 (inclusive) hasta la actualidad, tanto en inglés como en español que aborden la temática de la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia en gestantes.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

## **Criterios de inclusión**

Con el objetivo de refinar la búsqueda, se tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos disponibles a texto completo y a texto completo gratuito
- Que se hayan publicado entre 2018 y 2022
- Tipología: artículos originales (estudios transversales, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos clínicos) que describieran la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia.
- Artículos que midieran exclusivamente la pregunta de estudio:
- Estudios que incluyan grupos de madres gestantes con preeclampsia comparados madres gestantes sin preeclampsia
- Estudios que exploren la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Por su parte, los criterios de exclusión establecidos para esta revisión fueron:

- Estudios de baja calidad científico-técnica tras aplicar la herramienta de evaluación de la calidad.
- Artículos que no dieran respuesta a la pregunta de investigación y no estuvieran relacionados con el objetivo de la revisión.
- Estudios observacionales analíticos o experimentales cuyo objetivo principal no sea determinar la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preeclampsia, sino la relación de la preeclampsia con otros polimorfismos.
- Estudios que, aunque cumplan con los criterios no permitan acceso al documento completo.

- Tipología: revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, cartas al editor, editoriales, libros y capítulos de libro, enciclopedias, working papers, conference abstract.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la estrategia de búsqueda, se utilizarán combinaciones de descriptores controlados y no controlados para la búsqueda y así, encontrar las evidencias disponibles. Los descriptores controlados se seleccionaron a partir del *Medical Subject Headings Section* (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) como se presenta en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Términos empleados en la búsqueda

Términos MeSH	Términos DeCS
Polymorphism M235T	Polimorfismo M235T
Angiotensinogen gene	Gen del Angiotensinogeno
Pregnant women	Mujer gestante
Preeclampsia OR Hypertensive disorder of pregnancy	Preclamsia o trastornos hipertensivos del embarazo

## EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

La extracción de la información de los artículos seleccionados se llevará a cabo mediante la elaboración de fichas técnicas - lista de datos, en la que se registró la información más importante como: autor, país, objetivo general, diseño metodológico, resultados y evaluación crítica escala CASPe (punto de corte 8/11)

## PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará un análisis exploratorio de los datos. Se efectuará una síntesis cualitativa de las variables predefinidas en el protocolo de investigación.

Posteriormente se establecerá el porcentaje de estudios que incluyan la relación entre el Polimorfismo M235T del gen AGT y la preclamsia y se realizará una síntesis de las variables que den cuenta de dicha asociación, aplicando estadística descriptiva con cálculo de promedios, medianas, valores extremos y promedios ponderados.

## Anexo 2. Imágenes de resultados en bases de datos seleccionadas

### Resultados de búsqueda en base de datos de Science Direct

The screenshot shows the ScienceDirect search interface. At the top, there is the ScienceDirect logo, navigation links for 'Journals & Books', and buttons for 'Register' and 'Sign in'. A search bar contains the query 'polymorphism AND m235t AND angiotensinogen AND gene Al'. Below the search bar, there are 5 results listed. The first result is 'Association of maternal angiotensinogen gene M235T polymorphism with preeclampsia in South India: A tertiary care hospital based case-control study' from Meta Gene, February 2017. The second result is 'Associations between AGT, MTHFR, and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population Placenta, 7 January 2022'. The interface includes options to download selected articles, export, and set search alerts. A 'Refine by' section on the left allows filtering by years from 2004 to 2022. A feedback button is visible in the bottom right corner.

### Resultados de búsqueda en base de datos de Scopus



A test version of the search results page is available. We are working on a new results page. Give it a try and share your feedback.

Try the test version

## 2 document results

KEY ( polymorphism AND m235t AND angiotensinogen AND gene AND pregnant AND women )

Edit Save Set alert

Search within results...



Documents Secondary documents Patents

View Mendeley Data (109)

Refine results

Limit to

Exclude

Analyze search results

Show all abstracts Sort on: Date (newest)



Export

Download

View citation overview

View cited by

Add to List



## Resultados de búsqueda en base de datos de Springer Link

The screenshot shows the Springer Link search results page. The search query is "Polymorphism m235T AND angiotensinogen". The results are filtered to show 8 results from 2017 to 2022. The first result is titled "Association of gene polymorphisms of ACE, AGT, and ARNT-like protein 1 with susceptibility to gestational diabetes". The page includes a sidebar for refining results by content type (Article), discipline (Medicine & Public Health, Biomedicine, Life Sciences), and subdiscipline (Cardiology, Imaging / Radiology, Internal Medicine, Medicine/Public Health, general). There are also buttons for "Download search results (CSV)", "Open Access", "Download PDF", and "View Article".

## Resultados de búsqueda en base de datos de MedLINE (PubMed)

PubMed.gov

Polymorphism M235T AND angiotensinogen gene AND pregnant women

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 5 results

RESULTS BY YEAR

2017 2022

1 article found by citation matching

A study of the association between angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T) and preeclampsia in Thai pregnant women.

Jansaka N, et al. J Obstet Gynaecol. 2021. PMID: 33459093

Filters applied: in the last 5 years. Clear all

TEXT AVAILABILITY

Abstract

Free full text

Full text

A study of the association between **angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T)** and preeclampsia in Thai **pregnant women**.

Cite Jansaka N, Pornwattanakrileert W, Tongsong T, Piyamongkol S, Piyamongkol W. J Obstet Gynaecol. 2021 Oct;41(7):1062-1066. doi: 10.1080/01443615.2020.1837757. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33459093

Share AGT **M235T gene polymorphism** may cause increased blood pressure in preeclampsia in pregnancy;

Back to Top

## Resultados de búsqueda en metabuscador Google scholar

Google Académico

Polymorphism M235T AND angiotensinogen gene AND pregnant women

INICIAR SESIÓN

Artículos Aproximadamente 259 resultados (0,07 s)

Mi perfil Mi biblioteca

Cualquier momento Desde 2022 Desde 2021 Desde 2018 Intervalo específico... 2017 - 2022 Buscar

Ordenar por relevancia Ordenar por fecha

Cualquier idioma Buscar sólo páginas en español

Cualquier tipo Artículos de revisión  incluir patentes  incluir citas  Crear alerta

Association study of **M235T** and A-6G **polymorphisms in angiotensinogen gene with** risk of developing preeclampsia in Iranian population [PDF] researchgate.net

E Alaei, M Mirahmadi, M Ghasemi... - Annals of Human ..., 2019 - Wiley Online Library

... **polymorphisms** and PE disease this line, the association of **M235T polymorphism** had been ... study, we aimed to investigate the association of **M235T** and A-6G **polymorphisms** in AGT ...

☆ Guardar Citar Citado por 7 Artículos relacionados Las 8 versiones

Contribution of **angiotensinogen M235T** and T174M **gene variants and haplotypes to preeclampsia and its severity** in (North African) Tunisians [PDF] sagepub.com Full View

H Zitouni, M Ben Ali Gannoum... - Renin-Angiotensin ..., 2018 - journals.sagepub.com

... **With** society access I can: View or download all the content the society has access to ... Journal, New Content, Announcements. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System,

☆ Guardar Citar Citado por 10 Artículos relacionados Las 6 versiones

A study of the association between **angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T)** and preeclampsia in Thai **pregnant women** [PDF] tandfonline.com Full View

N Jansaka, W Pornwattanakrileert... - Journal of Obstetrics ..., 2021 - Taylor & Francis

Abstract AGT **M235T gene polymorphism** may cause increased blood pressure in preeclampsia in **pregnancy**, however, the evidence remains controversial. This study ...

☆ Guardar Citar Artículos relacionados Las 3 versiones

[HTML] Association of **gene polymorphisms** of four components of renin-**angiotensin-aldosterone system** and preeclampsia in South African black **women** [HTML] sciencedirect.com

M Aung, T Konoshita, J Moodley, P Gathiram - European Journal of ..., 2017 - Elsevier

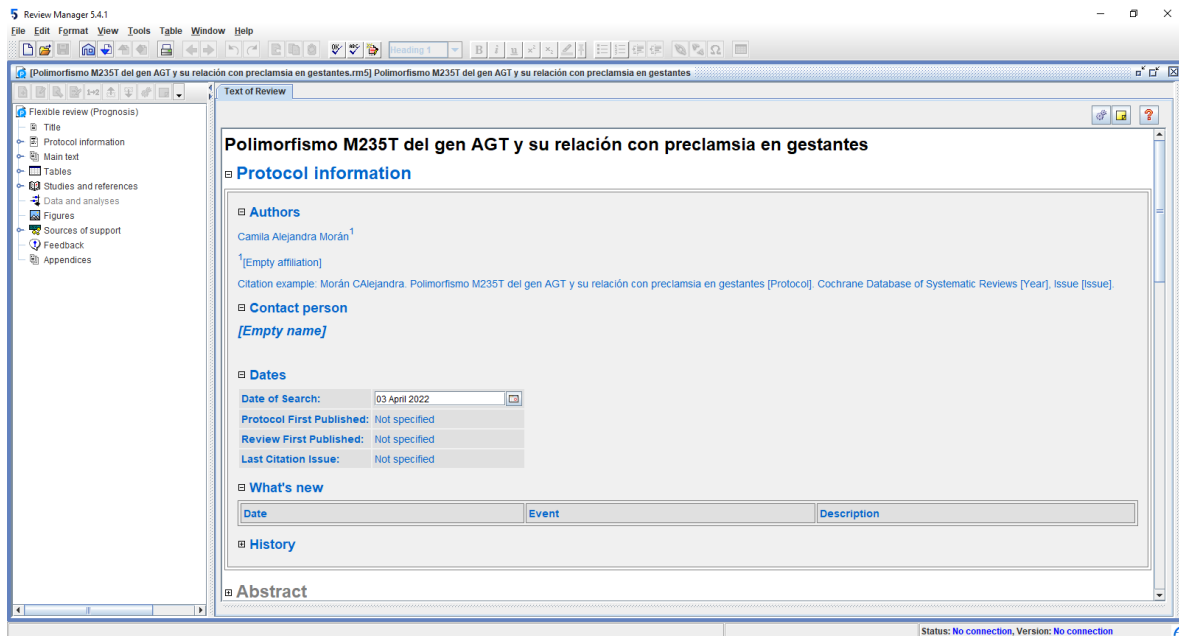
A single nucleotide polymorphism (SNP) consisting of four gene polymorphisms was analyzed



### Anexo 3. Matriz de datos en Excel para ingreso de información de artículos

No.	Autores (normas Vancouver). Apellidos Nombres	Título	Revista	Volumen / número	Año publicación	Link	DOI	Base de datos	Idioma	Revisor	Primera selección por título (si - no)
1	Guleng Ding, Yan Li, Jianrong Gao, Wenxia Wang, Huijuan Wang, Guiqin Bai	Associations between AGT, MTHFR and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population	Placenta	118	2022	<a href="https://sciencedirect.com/science/article/pii/S014340042200011X">https://sciencedirect.com/science/article/pii/S014340042200011X</a>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.004">https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.004</a>	Science Direct	Inglés	Franco Montenegro	si
2	Procopciuc LM, Nemeti G, Buzdugan E, Iancu M, Stamatian F, Caracostea G	Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia: A single center case-control study	Pregnancy hypertension	18	2019	<a href="https://sciencedirect.com/science/article/pii/S2210778193301217">https://sciencedirect.com/science/article/pii/S2210778193301217</a>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.preg-hy.2019.08.006">https://doi.org/10.1016/j.preg-hy.2019.08.006</a>	Science Direct	Inglés	Franco Montenegro	si
3	Krishnaveni Chengalvala, Pushpa Kotur, Mitesh Shetty, Praveen Kumar, Jagadish T.V., Nagarajuna Sivaraj, Sharath Balakrishna	Association of maternal angiotensinogen gene M235T polymorphism with preeclampsia in South India: A tertiary care hospital	Meta Gene	11	2017	<a href="https://sciencedirect.com/science/article/pii/S2214540016300949">https://sciencedirect.com/science/article/pii/S2214540016300949</a>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.12.007">https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.12.007</a>	Science Direct	Inglés	Franco Montenegro	si
4	Aung M, Konoshita T, Moodley J, Gathiram P.	Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	215	2017	<a href="https://sciencedirect.com/science/article/pii/S0303121517302484">https://sciencedirect.com/science/article/pii/S0303121517302484</a>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.011">https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.011</a>	Science Direct	Inglés	Franco Montenegro	si
5	Varios	ABSTRACTS 14th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRD)	Endocrine Practice	23(1)	2017	<a href="https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)35255-3/fulltext#relatedArticles">https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)35255-3/fulltext#relatedArticles</a>		Science Direct	Inglés	Franco Montenegro	no
6	Jansaka N., Pornwattanakit W., Tongsong T., Piyamongkol S., Piyamongkol W.	A study of the association between angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T) and preeclampsia in Thai pregnant	Journal of Obstetrics and Gynaecology	41(7)	2021	<a href="https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01443615.2020.1837757">https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01443615.2020.1837757</a>	<a href="https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1837757">https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1837757</a>	Scopus	Inglés	Franco Montenegro	si
7	Kim Y.J., Park M.H., Park H.S., Lee K.S., Ha E.H., Pang M.G.	Associations of polymorphisms of the angiotensinogen M235 polymorphism and angiotensin-converting-enzyme intron 16 insertion/deletion polymorphism with preeclampsia in Korean women	European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology	116(1)	2004	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303121504000879">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303121504000879</a>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.01.035">https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.01.035</a>	Scopus	Inglés	Franco Montenegro	si
8	Hou, Y., Yun, L., Zhang, L., Lin, J., & Xu, R.	A risk factor-based predictive model for new-onset hypertension during pregnancy in Chinese Han women	BMC Cardiovascular Disorders	20(1)	2020	<a href="https://link.springer.com/article/10.1186/s12872-020-01428-z">https://link.springer.com/article/10.1186/s12872-020-01428-z</a>	<a href="https://doi.org/10.1186/s12872-020-01428-z">https://doi.org/10.1186/s12872-020-01428-z</a>	Springer Link	Inglés	Franco Montenegro	si
9	Ashour Esmat, Gouda Weeam, Mageed Lamiaa, Okasha Ahmed, Afify MIE and Fawz Olfat M.	Association of gene polymorphisms of ACE, AGT, and APNT-like protein 1 with susceptibility to gestational diabetes	Egypt J Med Hum Genet	23(53)	2022	<a href="https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1186/s43042-022-00273-1.pdf">https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1186/s43042-022-00273-1.pdf</a>	<a href="https://doi.org/10.1186/s43042-022-00273-1">https://doi.org/10.1186/s43042-022-00273-1</a>	Springer Link	Inglés	Franco Montenegro	no
10	Gathiram Premjith & Moodley Jagideza	The Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Preeclampsia: a Review	Current Hypertension Reports volume	89	2020	<a href="https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1007/s11906-020-01098-2.pdf">https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1007/s11906-020-01098-2.pdf</a>	<a href="https://doi.org/10.1007/s11906-020-01098-2">https://doi.org/10.1007/s11906-020-01098-2</a>	Springer Link	Inglés	Franco Montenegro	no
11	Angelidis, G., Samara, M., Papanthanasidou, M. et al.	Impact of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms on myocardial perfusion: Correlations with myocardial single photon emission computed tomography-derived	Journal of Nuclear Cardiology volume	26	2019	<a href="https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1007/s12350-017-1181-8.pdf">https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1007/s12350-017-1181-8.pdf</a>	<a href="https://doi.org/10.1007/s12350-017-1181-8">https://doi.org/10.1007/s12350-017-1181-8</a>	Springer Link	Inglés	Franco Montenegro	no
12	Varios	Abstracts 30th European Congress of Pathology	Virchows Archiv volume	473	2018	<a href="https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1007/s00428-018-2422-1.pdf">https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1007/s00428-018-2422-1.pdf</a>		Springer Link	Inglés	Franco Montenegro	no
13	Giovanella Janine , Wollinger Luana Maria, Capra Luisa , Dresch Fabiane , Pasqualini Júlia & Contini Verônica	Diet-gene interaction: effects of polymorphisms in the ACE, AGT and BDKRB2 genes and the consumption of sodium, potassium, calcium,	Molecular and Cellular Biochemistry	476	2021	<a href="https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1007/s11010-020-03983-5.pdf">https://springerlink.com/ceproxy/doi/10.1007/s11010-020-03983-5.pdf</a>	<a href="https://doi.org/10.1007/s11010-020-03983-5">https://doi.org/10.1007/s11010-020-03983-5</a>	Springer Link	Inglés	Franco Montenegro	no

## Anexo 4. Evidencia ingreso información en REVMan 5.4



## Anexo 5. Guía Caspe para estudios de casos y controles



### PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica

#### 11 preguntas para ayudarte a entender un estudio de Casos y Controles

##### *Comentarios generales*

- Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace lectura crítica de un estudio de Casos y Controles:

*¿Son válidos los resultados del estudio?*

*¿Cuáles son los resultados?*

*¿Pueden aplicarse en tu medio?*

Las 11 preguntas contenidas en las siguientes páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos temas.

- Las dos primeras preguntas son “de eliminación” y pueden contestarse rápidamente. Sólo si la respuesta a estas dos preguntas es afirmativa, merece la pena continuar con las restantes.
- Hay un cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.
- En la mayoría de las preguntas se te pide que respondas “sí”, “no” o “no sé”.
- En *itálica* y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las preguntas. Están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!

1

Esta plantilla debería citarse como:

Caballero, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Casos y Controles. En: CASPe, Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe, 2015. Cuaderno II, p.13-16.

## A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

### Preguntas de eliminación

<p>1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- La población estudiada.</li><li>- Los factores de riesgo estudiados.</li><li>- Si el estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial.</li></ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?</p> <p><i>PISTA: Considerar</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ¿Es el estudio de Casos y Controles una forma adecuada para contestar la pregunta en estas circunstancias? (¿Es el resultado o estudio raro o perjudicial?).</li><li>- ¿El estudio está dirigido a contestar la pregunta?</li></ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>

¿Merece la pena continuar?

**Preguntas de detalle**

<p><b>3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?</b></p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la validez de las hallazgos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Los casos se han definido de forma precisa?</li> <li>- ¿Los casos son representativos de una población definida (geográfica y/a temporalmente)?</li> <li>- ¿Se estableció un sistema fiable para la selección de todos los casos?</li> <li>- ¿Son incidencia o prevalencia?</li> <li>- ¿Hay algo "especial" que afecta a los casos?</li> <li>- ¿El marco temporal del estudio es relevante en relación a la enfermedad/exposición?</li> <li>- ¿Se seleccionó un número suficiente de casos?</li> <li>- ¿Tiene potencia estadística?</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?</b></p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la generalizabilidad de los hallazgos.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Los controles son representativos de una población definida (geográfica y/a temporalmente)?</li> <li>- ¿Hay algo "especial" que afecta a los controles?</li> <li>- ¿Hay muchos no respondedores? ¿Podrían ser los no respondedores de alguna manera diferentes al resto?</li> <li>- ¿Han sido seleccionadas de forma aleatorizada, basadas en una población?</li> <li>- ¿Se seleccionó un número suficiente de controles?</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>

<p><b>5</b> ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?</p> <p><i>PISTA: Estamos buscando sesgos de medida, retirada o de clasificación:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Se definió la exposición claramente y se midió ésta de forma precisa?</li> <li>• ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?</li> <li>• ¿Las variables reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir? (han sido validadas).</li> <li>• ¿Los métodos de medida fueron similares tanto en los casos como en los controles?</li> <li>• ¿Cuándo fue posible, se utilizó en el estudio cegamiento?</li> <li>• ¿La relación temporal es correcta (la exposición de interés precede al resultado/variable de medida)?</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ                      <input type="checkbox"/> NO SÉ                      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>6</b></p> <p><b>A.</b> ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?</p> <p><i>Haz una lista de los factores que piensas que son importantes y que los autores han omitido (genéticos, ambientales, socioeconómicos).</i></p> <p><b>B.</b> ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?</p> <p><i>PISTA: Busca restricciones en el diseño y técnica, por ejemplo, análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad para corregir, controlar o ajustar los factores de confusión.</i></p>	<p><b>Lista:</b></p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> SÍ                      <input type="checkbox"/> NO SÉ                      <input type="checkbox"/> NO</p>

---

## B/ ¿Cuáles son los resultados?

---

7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?

PISTA:

- ¿Cuáles son los resultados netos?
- ¿El análisis es apropiada para su diseño?
- ¿Cuán fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (mira los odds ratio (OR))?
- ¿Los resultados se han ajustado a los posibles factores de confusión y, aun así, podrían estos factores explicar la asociación?
- ¿Los ajustes han modificada de forma sustancial las OR?

---

8 ¿Cuál es la precisión de los resultados?

¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?

PISTA:

- Tamaño del valor de P.
  - Tamaño de los intervalos de confianza.
  - ¿Los autores han considerado todas las variables importantes?
  - ¿Cuál fue el efecto de los individuos que rechazaron el participar en la evaluación?
-

9. ¿Te crees los resultados?

SÍ

NO SÉ

NO

PISTA:

- ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!
  - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión?
  - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles?
  - Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica).
-

*¿Merece la pena continuar?*

**C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?**

<p><b>10</b> ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.</i></li><li>- <i>Tu media parece ser muy diferente al del estudio.</i></li><li>- <i>¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu media?</i></li></ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>11</b> ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?</p> <p><i>PISTA:</i></p> <p><i>Considera toda la evidencia disponible: Ensayos Clínicos aleatorizados, Revisiones Sistemáticas, Estudios de Cohorte y Estudios de Casas y Controles, así como su consistencia.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>



## Anexo 6. Consolidado Evaluación Guía CASPe empleada en el análisis de calidad de evidencia

TÍTULO	1¿ El estudio se centra en un tema claramente definido?	2 ¿ Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	3¿ Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	4¿ Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	5¿ La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	6A. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?	6B. ¿ Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?	7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	8¿ Cuál es la precisión de los resultados?	9¿ Te crees los resultados?	10¿ Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	11¿ Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?
Associations between AGT, MTHFR, and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI
Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia: A single-center case-control study	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI
Association of maternal angiotensinogen gene M235T polymorphism with preeclampsia in South India: A tertiary care hospital	SI	SI	SI	SI	SI	NS	NS	SI	SI	SI	NO	SI
Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women	SI	SI	SI	SI	SI	NS	NS	SI	SI	SI	NO	SI
A study of the association between angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T) and preeclampsia in Thai pregnant women	SI	SI	SI	SI	SI	NS	NS	SI	NO	SI	NO	SI
Associations of polymorphisms of the angiotensinogen M235 polymorphism and angiotensin-converting-enzyme intron 18 insertion/deletion polymorphism with preeclampsia in Korean women	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	SI
Contribution of angiotensinogen M235T and T174M gene variants and haplotypes to preeclampsia and its severity in (North African) Tunisians.	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	SI
The Gene Variants of Maternal/Fetal Renin-Angiotensin System in Preeclampsia: A Hybrid Case-Parent/Mother-Control Study	SI	SI	SI	SI	SI	NS	NS	SI	NO	SI	NO	SI
Association study of M235T and A-8G polymorphisms in the angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in the Iranian population	SI	SI	SI	SI	SI	NS	NS	SI	SI	SI	NO	SI

## Anexo 7. Registro de protocolo en plataforma Prospero – Universidad de York

These screening questions check whether your review is eligible for inclusion in PROSPERO and avoid wasting your time if it is not eligible.

**Will your registration record be in English?**

YES

NO

**Is this a scoping, literature or mapping review?**

YES

NO

**Does your review include a health outcome with direct relevance to human health?**

(e.g. reviews of educational interventions to improve maths skills are not eligible, reviews of educational interventions to promote breastfeeding are eligible)

YES

NO

**Is this a mini or partial review done for a training course or classwork or are you using the system to learn how to register?**

PROSPERO does not have resources to process applications for reviews done only for training purposes. This includes mini reviews restricted to a subset of eligible studies, demonstrator reviews where a whole class does the same review, or any other projects that are less than full systematic reviews.

For learning purposes you may download and complete the PROSPERO form as a [PDF document](#). If you do complete the form online, please save this in your own space and **do not SUBMIT it** for publication.

YES

NO

**Have you written a protocol?**

PROSPERO registration captures key information about the design and conduct of a planned systematic review. It is not a full protocol. We strongly encourage you to write a full protocol before completing the PROSPERO registration form (although you may proceed without doing this).

YES

NO

**Will more than one person be involved in the systematic review?**

We strongly recommend that you follow best practice and include more than one person in the review team. PROSPERO will not accept registrations unless there is more than one person conducting the review. You must include details of the other author(s) in the registration form.

YES

NO

Click to **show your search history and hide search results**. Open the **Filters** panel to find records with specific characteristics (e.g. all reviews about cancer or all diagnostic reviews etc)

Click to **hide the standard search and use the Covid-19 filters**.

Q POLYMORPHISM OF THE AGT GENE IN PREGNANT WC 

No hits for line : POLYMORPHISM OF THE AGT GENE IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMP SIA

You have 1 records

### Records I'm working on

*These records are still being edited by you and have not been submitted for publication.*

ID	Title	Status	Last edited
333438	The angiotensinogen gene and M235T polymorphism in pregnant women with preeclamsia	Not yet registered	17/05/2022 