Rev Obstet Ginecol Venez. 2026; 86 (2): 312-321.
https://doi.org/10.51288/00860213

Autofagia en la fisiopatología de la preeclampsia. Una revisión narrativa.

Eduardo Reyna-Villasmil.[1]

RESUMEN

La autofagia es un proceso celular fundamental para preservar la homeostasis y el desarrollo placentario durante la gestación. En condiciones fisiológicas, este mecanismo facilita la adaptación de las células del trofoblasto ante situaciones de hipoxia y estrés nutricional. En la preeclampsia se ha documentado una desregulación de la autofagia, con hallazgos divergentes respecto a su activación o inhibición. Esta alteración podría participar en la génesis de inflamación, daño vascular y placentación anómala. Múltiples vías de señalización, incluyendo mTOR, PKCβ, HIF1α, el estrés del retículo endoplasmático y el estrés oxidativo, están implicadas en esta interacción patológica. La autofagia influye en otros tejidos maternos e inmunológicos, y potencialmente fetales, lo que sugiere un efecto sistémico. Se han identificado biomarcadores autofágicos con potencial diagnóstico y pronóstico, y se investigan estrategias terapéuticas basadas en su modulación. El objetivo de esta revisión fue examinar el papel de la autofagia en la fisiopatología de la preeclampsia.

***Palabras clave**: Autofagia, Preeclampsia, Placenta, Biomarcadores, Terapias dirigidas.*

Autophagy in the pathophysiology of preeclampsia

SUMMARY

Autophagy is a fundamental cellular process essential for maintaining homeostasis and placental development during gestation. Under physiological conditions, this mechanism facilitates trophoblast cell adaptation to hypoxia and nutritional stress. In preeclampsia, deregulation of autophagy has been documented, with divergent findings regarding its activation or inhibition. This alteration may contribute to the genesis of inflammation, vascular damage, and abnormal placentation. Multiple signaling pathways, including mTOR, PKCβ, HIF1α, endoplasmic reticulum stress, and oxidative stress, are implicated in this pathological interaction. Additionally, autophagy influences other maternal and immune tissues, and potentially fetal tissues, suggesting a systemic effect. Autophagic biomarkers with diagnostic and prognostic potential have been identified, and therapeutic strategies based on autophagy modulation are under investigation. The aim of this review was to examine the role of autophagy in the pathophysiology of preeclampsia.

***Keywords:** Autophagy, Preeclampsia, Placenta, Biomarkers, Targeted therapies.*

INTRODUCCIÓN

El embarazo representa un proceso fisiológico que demanda un incremento significativo en las necesidades metabólicas y funcionales del organismo materno para preservar la salud materna y posibilitar el desarrollo fetal. Durante esta etapa, el mantenimiento de la homeostasis celular reviste una importancia crucial para asegurar ambos objetivos. La preeclampsia, un trastorno específico del embarazo, es una grave alteración del equilibrio fisiológico (1). Este síndrome se presenta en el 2 % - 8 % de los embarazos y representa una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal (2, 3). Puede desencadenar complicaciones graves, como parto pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta, disfunción multiorgánica, eclampsia e incluso desenlaces fatales para la madre y/o el feto (4, 5).

La autofagia es un proceso celular altamente conservado, que desempeña un papel fundamental en la preservación de la homeostasis celular (6). Este mecanismo, cuyo significado literal es "autoalimentación", permite la degradación controlada de componentes intracelulares, que favorece el equilibrio energético, la respuesta al estrés nutricional y la supervivencia celular (7). Dada su relevancia durante el embarazo, resulta esencial investigar su

[1]Dr. En Ciencias Médicas. Hospital Central de Maracaibo. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.
Correo para correspondencia: sippenbauch@gmail.com

Forma de citar este artículo: Reyna-Villasmil E. Autofagia en la fisiopatología de la preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez. 86(2):312-321. DOI: 10.51288/00860213

interacción con los procesos fisiológicos del embarazo para dilucidar su papel en la patogénesis de la preeclampsia (8). Investigaciones recientes sugieren que su desregulación podría contribuir al desarrollo y la progresión de la preeclampsia, al obstaculizar la eliminación de desechos celulares y comprometer la función placentaria (9).

La evidencia disponible indica que la autofagia exhibe un papel dual y complejo en la fisiopatología de la preeclampsia. Por una parte, una actividad autofágica adecuada es indispensable para el desarrollo y funcionamiento normales de la placenta, ya que facilita la supervivencia de las células trofoblásticas en condiciones de hipoxia y restricción nutricional, características de las etapas tempranas del embarazo (8). Por otra parte, la regulación inapropiada de este proceso ya sea por activación excesiva o deficiente, se asocia con disfunción placentaria, inflamación y estrés oxidativo, fenómenos comúnmente observados en la preeclampsia. Este desequilibrio puede exacerbar el daño endotelial y contribuir a manifestaciones clínicas maternas como la hipertensión y la proteinuria (6, 9). En consecuencia, comprender los mecanismos moleculares mediante los cuales la autofagia modula la función placentaria es crucial para la identificación de biomarcadores y el desarrollo de intervenciones terapéuticas que restauren la homeostasis celular y mejoren los resultados obstétricos. El objetivo de esta revisión fue analizar el rol de la autofagia en la fisiopatología de la preeclampsia.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Para examinar los mecanismos moleculares y la función de la autofagia en la fisiopatología de la preeclampsia, se estructuró una revisión narrativa combinada con un análisis crítico de la literatura. La recopilación documental se efectuó mediante consultas electrónicas en PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, ScienceDirect y SciELO. Durante el diseño de la estrategia, se combinaron descriptores en ciencias de la salud (DeCS) y términos MeSH mediante operadores booleanos. El rastreo, bilingüe, empleó términos clave como “autofagia”, “preeclampsia”, “placenta”, “biomarcadores” y “terapias dirigidas. Se añadieron componentes sobre las vías de señalización subyacentes, específicamente “estrés d el retículo endoplasmático” y “estrés oxidativo”.

La delimitación de la muestra bibliográfica priorizó la solidez metodológica. Se seleccionaron artículos originales de investigación, incluyendo modelos *in vitro*, diseños animales experimentales y estudios clínicos transversales o de cohortes, junto a revisiones de referencia. Se favoreció la producción reciente (2010-2026). No obstante, el espectro cronológico se amplió para rescatar investigaciones fundacionales sobre la caracterización de los genes relacionados con la autofagia (ATG) y la homeostasis placentaria. Quedaron excluidos los reportes de casos, editoriales y resúmenes de congresos. Asimismo, se descartaron los trabajos que omitieran la especificidad técnica en la evaluación del flujo autofágico o que carecieran de una diferenciación nítida entre preeclampsia de inicio temprano y tardío.

La depuración de la evidencia comenzó con un cribado de títulos y resúmenes, seguido del examen a texto completo de las piezas elegibles. De la síntesis posterior emergieron cuatro núcleos analíticos. El recorrido teórico se inició con la definición molecular y la clasificación de la autofagia (macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas), delimitando su regulación genética. Acto seguido, se evaluó el papel adaptativo de este mecanismo en la placentación fisiológica. El núcleo central del análisis contrastó las evidencias divergentes del tejido patológico bajo el efecto de la preeclampsia, conectando la desregulación bioquímica con el impacto sistémico en la inmunidad materna y los órganos fetales. También se abordó la transferencia clínica, estimando el potencial traslacional de los

biomarcadores genéticos y proteicos de cara a futuras modulaciones terapéuticas.

DEFINICIÓN Y TIPOS DE AUTOFAGIA

En células de mamíferos, la autofagia se clasifica en tres modalidades principales: macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas. La macroautofagia, la forma más prevalente, se caracteriza por la formación de autofagosomas, vesículas de doble membrana que secuestran componentes citoplasmáticos tales como orgánulos y agregados proteicos. Posteriormente, estas vesículas se fusionan con los lisosomas, donde su contenido es degradado y sus constituyentes son reciclados. En contraste, la microautofagia implica la internalización directa de material citoplasmático mediante invaginaciones o protrusiones de la membrana lisosomal. Por su parte, la autofagia mediada por chaperonas es un proceso altamente selectivo en el que chaperonas citosólicas reconocen proteínas con plegamiento incorrecto. Estas proteínas son translocadas individualmente al lumen lisosomal a través del receptor LAMP-2ª para su subsiguiente degradación (10).

El proceso autofágico se encuentra regulado por un conjunto de genes ATG (10). En levaduras, se han identificado más de 30 genes ATG, muchos de los cuales poseen homólogos funcionales en mamíferos, lo que subraya su relevancia evolutiva (11). Estos genes participan en diversas etapas del proceso: la iniciación del autofagosoma (*ULK1/2, ATG13, RB1CC1, C12orf44/ATG101*), la nucleación del fagóforo (*PIK3C3/VPS34, PIK3R4/p150, BECN1, ATG14*), la elongación de la membrana (complejo *ATG12–ATG5–ATG16L1*, sistema *Atg8/LC3, ATG9*) y la fusión del autofagosoma con el lisosoma (*VTI1B, sintaxina 17, SNAP29, VAMP8*) (10). Adicionalmente, la proteína p62/SQSTM1 funciona como un adaptador multifuncional que facilita la degradación de agregados proteicos poliubiquitinados mediante su interacción con LC3 en la membrana del autofagosoma (11).

La regulación de la autofagia representa un proceso complejo, influenciado por múltiples formas de estrés celular y diversas vías de señalización (10). Entre estas, la vía de la diana de rapamicina en mamíferos (*mTOR*) desempeña un papel central al inhibir la autofagia en condiciones de abundancia de nutrientes, a través de la fosforilación de ULK1/2 y otros componentes del sistema ATG (7). En contraposición, la vía de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) se activa en situaciones de déficit energético (caracterizado por una elevada relación AMP/ATP) y promueve la autofagia mediante la fosforilación y activación del complejo TSC1/2, el cual inhibe directa o indirectamente *mTORC1*. Además, AMPK puede activar ULK1 de manera directa (10). La autofagia también responde a señales ambientales como la privación de nutrientes, la disponibilidad de factores de crecimiento, la hipoxia y el estrés del retículo endoplasmático (RE) (6). Las vías de señalización mediadas por la proteína quinasa A (PKA) dependiente de AMPc y por *mTOR* participan en la detección de la disponibilidad de carbono y nitrógeno, respectivamente (10). Esta intrincada red de regulación genética y bioquímica subraya la necesidad de un control preciso de la autofagia para el mantenimiento de la homeostasis celular.

PAPEL DE LA AUTOFAGIA EN EL EMBARAZO NORMAL

La autofagia ejerce funciones esenciales y multifacéticas durante el embarazo fisiológico, con un papel destacado en la placenta, donde contribuye a su desarrollo, funcionalidad y adaptación a las condiciones inherentes al embarazo (8). Este proceso resulta indispensable durante la implantación en las etapas iniciales del desarrollo embrionario (12). En mamíferos, la autofagia es crítica para la viabilidad embrionaria en la fase preimplantacional y para la progresión adecuada del embarazo (13). La autofagia se activa poco después de la fecundación, participando en la eliminación de componentes y orgánulos residuales del espermatozoide, lo que sugiere su relevancia en la remodelación citoplasmática posfecundación (14).

Durante las fases tempranas del embarazo, la autofagia regula procesos como la diferenciación, la invasión y la remodelación vascular de las células trofoblásticas, procesos fundamentales para una placentación adecuada (8). El trofoblasto extravelloso (TVE) se enfrenta a un microambiente caracterizado por hipoxia y limitación de nutrientes. Bajo estas condiciones, la activación de la autofagia favorece la adaptación celular (15). Diversos estudios han demostrado que la hipoxia fisiológica induce la autofagia del trofoblasto, potenciando su capacidad invasiva y facilitando la remodelación de los vasos sanguíneos uterinos. La inhibición de este proceso disminuye la invasión trofoblástica y compromete la remodelación vascular *in vitro*. Asimismo, la autofagia es necesaria para el desarrollo placentario normal y la diferenciación del trofoblasto invasor, posiblemente mediante la regulación negativa de la expresión de galectina-4 (16). Adicionalmente, las variaciones en las concentraciones de oxígeno y glucosa durante el desarrollo placentario modulan su actividad en las células citotrofoblásticas (12).

PAPEL DE LA AUTOFAGIA EN LA PREECLAMPSIA

Además de su función en el desarrollo embrionario, la autofagia se activa en condiciones adversas como hipoxia y privación de nutrientes, protegiendo a las células trofoblásticas de la apoptosis (6, 8). Existe evidencia que indica un aumento de la autofagia en placentas expuestas a hipoxia durante las etapas tempranas del embarazo (17). Asimismo, la autofagia participa en el recambio de proteínas y orgánulos, proceso esencial para la funcionalidad tisular, y actúa como un mecanismo de defensa frente a patógenos y diversas formas de estrés celular (9, 18). También desempeña un papel inmunomodulador, contribuyendo a la regulación de la tolerancia inmunitaria materna durante el embarazo (19).

El papel de la autofagia en la preeclampsia es complejo y ha sido objeto de investigaciones con resultados divergentes. Mientras algunos estudios han reportado un incremento en su actividad en placentas de mujeres con preeclampsia, otros describen una disminución (20). En particular, se ha observado una mayor expresión de diversos marcadores en placentas de embarazadas con preeclampsia (8). En casos de preeclampsia de inicio tardío, se evidencia una inducción significativa de la autofagia, manifestada por el aumento en la expresión de las proteínas ULK1, ATG9A, LC3, ATG5, STX-17 y LAMP-1, junto con una reducción de las concentraciones de NUP62 (20). En contraste, en la preeclampsia de inicio temprano, se ha detectado la sobreexpresión de *LC3* y *Beclin-1*, así como un aumento en la formación de autofagosomas. Estos hallazgos sugieren que la activación excesiva de la autofagia, inducida por el estrés oxidativo, podría contribuir a una invasión trofoblástica deficiente y a la alteración de la vasculatura placentaria (8).

Por otro lado, otros estudios informan una disminución de la actividad autofágica, caracterizada por la reducción en la expresión de proteínas como *LC3-II* y *Beclin-1*, junto con la sobreexpresión de la vía de la diana de rapamicina en mamíferos (*mTOR*), un inhibidor de la autofagia, que sugiere una supresión generalizada del proceso (20, 21). Esta disfunción se asocia a la pérdida de funciones del TVE. Adicionalmente, se ha demostrado que la endoglina soluble —una proteína elevada en la preeclampsia— inhibe la autofagia *in vitro*, comprometiendo la funcionalidad del TVE. La acumulación de p62/SQSTM1, una proteína sujeta a degradación por autofagia, en muestras de placentas de mujeres con preeclampsia, proporciona evidencia adicional de la alteración del proceso *in vivo* (15). Asimismo, modelos celulares expuestos a hipoxia-reoxigenación, una condición que simula el entorno placentario en la preeclampsia de inicio temprano, muestran un deterioro en la función autofagia lisosomal, que refuerza la hipótesis de la disfunción como un factor en la fisiopatología de esta enfermedad (22).

Estos hallazgos contradictorios sobre el papel de la autofagia en la preeclampsia evidencian la complejidad de esta relación e indican la necesidad de investigaciones adicionales (20). Las discrepancias entre estudios podrían atribuirse a múltiples factores, tales como diferencias en la edad gestacional, la gravedad del trastorno y los tipos celulares o tejidos específicos analizados (8). La sobreexpresión de *LC3-II* se ha reportado con mayor frecuencia en la preeclampsia de inicio temprano, mientras que en la de inicio tardío se observa un patrón de expresión distinto (20). Además, las limitaciones metodológicas para evaluar con precisión los procesos autofágicos (formación de autofagosomas, fusión con lisosomas y degradación del contenido) podrían contribuir a interpretaciones erróneas sobre su actividad global (23).

MECANISMOS MOLECULARES Y SEÑALIZACIÓN DE LA AUTOFAGIA EN LA PREECLAMPSIA

Los mecanismos moleculares que conectan la autofagia con la preeclampsia son complejos e involucran diversas vías de señalización fundamentales. Entre ellas, destaca la vía *mTOR*, un regulador negativo central de la autofagia, cuya sobreexpresión se ha asociado a la patogénesis de la preeclampsia (10). Múltiples estudios han reportado niveles elevados de *mTOR* en placentas de mujeres con preeclampsia, que podría explicar la reducción observada en la autofagia. Adicionalmente, se ha identificado una correlación inversa entre la expresión de *mTOR* y los niveles de LC3-II en tejido placentario de preeclámpticas. La hiperactivación de *mTOR* podría representar una respuesta adaptativa ante las condiciones adversas características de esta patología. Más aún, *mTOR* puede amplificar las respuestas inmunitarias proinflamatorias mediante la activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF-κB), un inhibidor de la autofagia que también se encuentra hiperactivado en la preeclampsia, lo que sugiere una interacción entre la inflamación exacerbada y la disfunción autofágica (20).

Otra vía relevante es la mediada por la isoforma β de la proteína cinasa C (PKCβ), identificada como un regulador molecular clave en la interacción entre la autofagia y la preeclampsia. Investigaciones han demostrado que la expresión de *PKCβ* está disminuida en placentas preeclámpticas. En modelos animales, su inhibición selectiva induce la activación de la autofagia y desencadena una condición similar a la preeclampsia. La inhibición farmacológica de la autofagia revierte parcialmente estos efectos, sugiere que la disminución de *PKCβ* podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad mediante la activación desregulada de la autofagia. Esta inhibición también se asocia al desequilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos, reforzando su participación en la disfunción vascular característica de la preeclampsia (23, 24).

El factor inducible por hipoxia 1α (*HIF1α*), un regulador de la respuesta celular a la hipoxia, también participa en la modulación de la autofagia (24). Este factor es esencial para la invasión por el TVE, un proceso crítico para la placentación normal, y sus concentraciones aumentan en condiciones de hipoxia (10). Sin embargo, en células con autofagia deficiente, la sobreexpresión de *HIF1α* no restaura la capacidad invasiva, lo que indica que la autofagia facilita este proceso al mantener el suministro energético celular, particularmente de ATP. Las muestras de placentas de preeclámpticas graves presentan una reducción en las concentraciones de ATP (16). En la preeclampsia de inicio temprano, se observa una sobreexpresión de *HIF1α* debida a una alteración en la detección de oxígeno secundaria a la disminución en la expresión y funcionalidad de la prolil hidroxilasa 2 placentaria (25). Además, genes como *HK2, PLOD2* y *TREM1* se han asociado con la autofagia inducida por hipoxia y con la activación de la vía de señalización de *HIF-1* en la preeclampsia (26).

El estrés del RE, causado por la acumulación de proteínas mal plegadas o desplegadas, es otro factor relevante en la regulación de la autofagia que ha sido vinculado con la fisiopatología de la preeclampsia. En condiciones fisiológicas, este estrés puede inducir la autofagia como un mecanismo compensatorio para restaurar la homeostasis celular (10). No obstante, en la preeclampsia de inicio temprano, se ha implicado el estrés excesivo del RE en la disfunción placentaria. Este estrés sostenido puede interferir con etapas críticas del proceso autofágico, como la fusión de autofagosomas con lisosomas. Adicionalmente, se ha observado que niveles elevados de estrés del RE reducen el número de lisosomas disponibles, exacerbando aún más la disfunción placentaria (17).

El estrés oxidativo, originado por el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la capacidad de los sistemas antioxidantes endógenos, se encuentra aumentado en la preeclampsia como consecuencia de la perfusión placentaria deficiente y episodios repetidos de isquemia-reperfusión. Este actúa como un potente inductor de la autofagia. La activación excesiva de la autofagia inducida por estrés oxidativo puede resultar perjudicial, al inhibir la capacidad invasiva del trofoblasto y alterar la arquitectura vascular placentaria, contribuyendo así a la fisiopatología de la enfermedad. Por otro lado, la autofagia también puede ejercer un efecto citoprotector al atenuar la apoptosis inducida por el estrés oxidativo (8). La intrincada interacción entre estas vías de señalización y su impacto sobre la regulación de la autofagia durante el embarazo evidencia la sofisticación de los mecanismos implicados en la preeclampsia.

Dada la desregulación de la autofagia observada en la preeclampsia, diversos estudios han explorado el potencial diagnóstico y pronóstico de proteínas y genes relacionados con esta condición (9). Se han identificado múltiples marcadores con expresión alterada tanto en el tejido placentario como en la circulación materna de mujeres con preeclampsia. Entre ellos se encuentran proteínas como ULK1, ATG9A, LC3, ATG5, STX-17 y LAMP-1, así como genes como *PKM, LEP, HK2, Atg5, Atg7, Beclin1* y *FOXO1*. Algunos de estos parecen estar asociados de forma específica con subtipos de preeclampsia. Por ejemplo, en los casos de preeclampsia de aparición tardía, se observa una mayor expresión de *ULK1, ATG9A, LC3, ATG5, STX-17* y *LAMP-1*, junto con una disminución de los niveles de *NUP62* (21).

Además, los genes *PKM, LEP* y *HK2* han sido propuestos como biomarcadores prometedores, dado su posible papel en la regulación de vías metabólicas y del microambiente inmunológico (27). Un estudio reciente reportó un aumento en la expresión de genes y proteínas de autofagia en células mononucleares de sangre periférica de mujeres con preeclampsia, con niveles más elevados en aquellos casos de aparición tardía. Asimismo, existe una asociación positiva entre la proteinuria y los niveles de *Atg5, Beclin1, LC3B* y *FOXO1* en estas pacientes (28).

A pesar de estos resultados preliminares alentadores, persisten desafíos para su traslación a aplicaciones clínicas (9). Las inconsistencias entre estudios subrayan la necesidad de metodologías estandarizadas y del uso de cohortes amplias para validar los biomarcadores propuestos. Es crucial continuar evaluando la especificidad y sensibilidad de estos marcadores relacionados con la autofagia. Igualmente, son necesarios estudios longitudinales que permitan determinar su valor pronóstico en la predicción del desarrollo y la gravedad de la preeclampsia.

Una línea de investigación emergente propone la detección temprana de agregados proteicos en el suero materno mediante el uso de células trofoblásticas con autofagia deficiente como una herramienta diagnóstica potencial (9). Esta estrategia podría abrir nuevas oportunidades para el diagnóstico precoz y la estratificación del riesgo en mujeres embarazadas,

contribuyendo a una intervención clínica más oportuna y personalizada.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS DIRIGIDAS A LA AUTOFAGIA EN LA PREECLAMPSIA

Dada la implicación de la autofagia en la fisiopatología de la preeclampsia, su modulación representa una estrategia terapéutica potencial (8). En particular, la administración de 3-metiladenina en ratones con inhibición de *PKCβ* logró normalizar parcialmente la hipertensión, la proteinuria y el desequilibrio angiogénico placentario (29).

Diversas sustancias con capacidad para inducir o modular la autofagia han mostrado efectos beneficiosos en estudios preclínicos. Compuestos como la baicaleína y la luteolina se han identificado como candidatos terapéuticos por su afinidad a genes clave, como *PKM, LEP* y *HK2* (27). El resveratrol, un activador de la autofagia, protege a las células trofoblásticas de la apoptosis inducida por estrés oxidativo. En modelos animales deficientes en SIRT1 —otra proteína reguladora de la autofagia—, la suplementación con resveratrol revirtió los síntomas de la preeclampsia al restaurar la actividad autofágica en las células trofoblásticas (12).

De manera similar, la ciclosporina A tiene la capacidad de reducir la necrosis placentaria y la senescencia celular en modelos animales, mediante la regulación de proteínas asociadas a la autofagia (12). Asimismo, la melatonina ha demostrado restaurar la autofagia y proteger a las células del sincitiotrofoblasto en condiciones de hipoxia-reoxigenación (16).

No obstante, resulta fundamental considerar tanto el momento como la especificidad de la modulación de la autofagia durante el embarazo (30). Dado que la autofagia puede ejercer efectos duales —protectores o perjudiciales— dependiendo de la edad gestacional y el tipo de estrés celular, su utilidad terapéutica requiere de evaluaciones meticulosas. La intervención farmacológica dirigida a componentes o vías específicas de la autofagia, en la edad gestacional apropiada, podría ser crucial para maximizar los beneficios clínicos y minimizar los riesgos potenciales para el desarrollo fetal.

AUTOFAGIA EN OTROS TEJIDOS MATERNOS Y FETALES

La desregulación de la autofagia en la preeclampsia no se limita al tejido placentario, también ocurre en otros sistemas maternos, en particular en las células endoteliales y del sistema inmunitario (31). La disfunción endotelial sistémica, secundaria a la alteración de la autofagia en las células endoteliales, contribuye a la patogénesis de la preeclampsia (32, 33). La endoglina soluble, elevada en mujeres con preeclampsia, inhibe la autofagia *in vitro*, suprimiendo funciones del TVE. Además, interfiere en la formación de estructuras vasculares tanto por el TVE como por las células endoteliales de la vena umbilical humana (15). Asimismo, la autofagia inducida por estrés oxidativo puede comprometer la capacidad de las células endoteliales para formar túbulos vasculares (34). La regulación de la autofagia en estas células involucra vías de señalización dependientes de *SIRT1* y *FoxO*, las cuales podrían desempeñar un papel relevante en la fisiopatología de la preeclampsia (35).

La activación del sistema inmunitario materno es otra característica de la preeclampsia, y la autofagia cumple un papel en la diferenciación y funcionalidad de las células T reguladoras (Treg), esenciales para la tolerancia inmunológica durante el embarazo (32, 36). Una expansión insuficiente del número de células Treg antígeno-específicas se ha asociado con la fisiopatología de la preeclampsia. La autofagia contribuye a la regulación de la inflamación mediante la degradación de inflamasomas y participa activamente

en el desarrollo y mantenimiento de las funciones inmunosupresoras de las células Treg (36). Por tanto, una disfunción de la autofagia podría favorecer un entorno proinflamatorio, exacerbando la respuesta inmunitaria materna observada en la preeclampsia (20).

La evidencia sobre el impacto de la preeclampsia en la autofagia de órganos fetales aún es limitada. No obstante, la patología puede provocar restricción del crecimiento fetal y otras complicaciones, debido a la disminución del suministro de oxígeno y nutrientes (4). Dado que la autofagia es esencial para el desarrollo fetal normal, es importante investigar si el estrés oxidativo inducido por la preeclampsia altera este proceso en tejidos fetales y cuáles podrían ser sus consecuencias a largo plazo (9). Un estudio en un modelo animal sugirió que la autofagia en el cerebro fetal varía según la edad gestacional y puede estar modulada por la hiperhomocisteinemia materna, un factor de riesgo conocido en embarazos complicados con preeclampsia (12).

CONCLUSIONES

La autofagia es un proceso celular fundamental para el desarrollo y la homeostasis placentaria, al facilitar la adaptación de las células trofoblásticas a condiciones adversas como la hipoxia y el estrés nutricional durante el embarazo. En el contexto de la preeclampsia, la regulación de la autofagia se encuentra alterada, con evidencia divergente respecto a su actividad, que subraya la complejidad y heterogeneidad de esta condición.

Las alteraciones de la autofagia pueden contribuir a la disfunción placentaria, la inflamación sistémica y el daño endotelial que caracterizan a la preeclampsia. Por consiguiente, resulta esencial profundizar en el estudio de los mecanismos moleculares que la regulan, con el propósito de identificar biomarcadores diagnósticos fiables y desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas que permitan modular este proceso de forma precisa. Tales avances podrían mejorar significativamente los desenlaces maternos y fetales asociados a esta grave complicación obstétrica.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Barbouti A, Varvarousis DN, Kanavaros P. The role of oxidative stress-induced senescence in the pathogenesis of preeclampsia. Antioxidants (Basel). 2025;14(5):529. DOI: 10.3390/antiox14050529.
2. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76(14):1690-1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
3. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil E. Obesidad, insulinorresistencia e hipertensión durante el embarazo. Rev Venez Endocrinol Metab [Internet]. 2017 [consultado junio 2025];15(3):169-181. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102017000300002
4. Elgazzaz M, Brawley A, Moronge D, Faulkner JL. Emerging role of leptin in vascular and placental dysfunction in preeclampsia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2025;45(5):585-599. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321676.
5. Contreras F, Martínez J, Fouillioux C, Betancourt MC, Colmenares Y, Guevarra E *et al*. Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. RFM [Internet]. 2002 [consultado junio 2025];25(1):121-129. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798- 46920020001000 31&lng=es.
6. Oh SY, Roh CR. Autophagy in the placenta Obstet Gynecol Sci. 2017;60(3):241-259. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.3.241.
7. Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms. Autophagy. 2018;14(2):207-215. DOI: 10.1080/15548627.2017.1378838.
8. Li Y, Zhao X, He B, Wu W, Zhang H, Yang X, *et al*. Autophagy activation by hypoxia regulates angiogenesis and apoptosis in oxidized low-density lipoprotein-induced preeclampsia. Front Mol Biosci. 2021;8:709751. DOI: 10.3389/fmolb.2021.709751.

9. Sharma S. Autophagy-based diagnosis of pregnancy hypertension and pre-eclampsia. Am J Pathol. 2018;188(11):2457-2460. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.09.001.
10. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. Antioxid Redox Signal. 2014;20(3):460-73. DOI: 10.1089/ars.2013.5371.
11. Tian X, Teng J, Chen J. New insights regarding SNARE proteins in autophagosome-lysosome fusion. Autophagy. 2021;17(10):2680-2688. DOI: 10.1080/15548627.2020.1823124.
12. Zhou P, Wang J, Wang J, Liu X. When autophagy meets placenta development and pregnancy complications. Front Cell Dev Biol. 2024;12:1327167. DOI: 10.3389/fcell.2024.1327167.
13. Hung TH, Hsieh TT, Chen SF, Li MJ, Yeh YL. Autophagy in the human placenta throughout gestation. PLoS One. 2013;8(12):e83475. DOI: 10.1371/journal.pone.0083475.
14. Burton GJ, Yung HW. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia. Pregnancy Hypertens. 2011;1(1-2):72-8. DOI: 10.1016/j.preghy.2010.12.002.
15. Nakashima A, Aoki A, Kusabiraki T, Cheng SB, Sharma S, Saito S. Autophagy regulation in preeclampsia: Pros and cons. J Reprod Immunol. 2017;123:17-23. DOI: 10.1016/j.jri.2017.08.006.
16. Nakashima A, Shima T, Tsuda S, Aoki A, Kawaguchi M, Furuta A, *et al*. Aggrephagy deficiency in the placenta: A new pathogenesis of preeclampsia. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2432. DOI: 10.3390/ijms22052432.
17. Zheng Y, Zha X, Zhang B, Elsabagh M, Wang H, Wang M, *et al*. The interaction of ER stress and autophagy in trophoblasts: navigating pregnancy outcome. Biol Reprod. 2024;111(2):292-311. DOI: 10.1093/biolre/ioae066.
18. Kohli L, Roth KA. Autophagy: cerebral home cooking. Am J Pathol. 2010;176(3):1065-71. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090850.
19. Yang Y, Liu B, Tian J, Teng X, Liu T. Vital role of autophagy flux inhibition of placental trophoblast cells in pregnancy disorders induced by HEV infection. Emerg Microbes Infect. 2023;12(2):2276336. DOI: 10.1080/22221751.2023.2276336.
20. Weel IC, Ribeiro VR, Romão-Veiga M, Fioratti EG, Peraçoli JC, Peraçoli MTS. Down-regulation of autophagy proteins is associated with higher mTOR expression in the placenta of pregnant women with preeclampsia. Braz J Med Biol Res. 2023;55:e12283. DOI: 10.1590/1414-431X2022e12283.
21. Tao B, Wang Z, Xie D, Cui H, Zhao B, Li J, *et al*. Exploring the prognostic analysis of autophagy and tumor microenvironment based on monocyte cells in lung cancer. Aging (Albany NY). 2024;16(13):10931-10942. DOI: 10.18632/aging.205973.
22. Cheng S, Huang Z, Jash S, Wu K, Saito S, Nakashima A, *et al*. Hypoxia-reoxygenation impairs autophagy-lysosomal machinery in primary human trophoblasts mimicking placental pathology of early-onset preeclampsia. Int J Mol Sci. 2022;23(10):5644. DOI: 10.3390/ijms23105644.
23. Gómez-Virgilio L, Silva-Lucero MD, Flores-Morelos DS, Gallardo-Nieto J, Lopez-Toledo G, Abarca-Fernández AM, *et al*. Autophagy: A key regulator of homeostasis and disease: an overview of molecular mechanisms and modulators. Cells. 2022;11(15):2262. DOI: 10.3390/cells11152262.
24. Khandia R, Dadar M, Munjal A, Dhama K, Karthik K, Tiwari R, *et al*. A Comprehensive Review of Autophagy and Its Various Roles in infectious, non-infectious, and lifestyle diseases: current knowledge and prospects for disease prevention, novel drug design, and therapy. Cells. 2019;8(7):674. DOI: 10.3390/cells8070674.
25. Sallais J, Park C, Alahari S, Porter T, Liu R, Kurt M, *et al*. HIF1 inhibitor acriflavine rescues early-onset preeclampsia phenotype in mice lacking placental prolyl hydroxylase domain protein 2. JCI Insight. 2022;7(23):e158908. DOI: 10.1172/jci.insight.158908.
26. Li C, Liu W, Lao Q, Lu H, Zhao Y. Placenta autophagy is closely associated with preeclampsia. Aging (Albany NY). 2022;15(24):15657-15675. DOI: 10.18632/aging.204436.
27. Wan R, Yao P, Wang Y, Zhang L, Guo W, Du M, *et al*. Autophagy-related biomarkers in preeclampsia: the underlying mechanism, correlation to the immune microenvironment and drug screening. BMC Pregnancy Childbirth. 2024;24(1):1. DOI: 10.1186/s12884-023-06211-2.
28. Alzubaidi KRK, Mahdavi M, Dolati S, Yousefi M. Observation of increased levels of autophagy-related genes and proteins in women with preeclampsia: a clinical study. Mol Biol Rep. 2023;50(6):4831-4840. DOI: 10.1007/s11033-023-08385-6.
29. Zhao H, Gong L, Wu S, Jing T, Xiao X, Cui Y, *et al*. The inhibition of protein kinase C β contributes to the pathogenesis of preeclampsia by activating autophagy. EBioMedicine. 2020;56:102813. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102813.
30. Cornelius DC, Wallace K. Autophagy in preeclampsia: A new target? EBioMedicine. 2020;57:102864. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102864.
31. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. Am J Physiol Renal Physiol. 2020;318(6):F1315-F1326. DOI: 10.1152/ajprenal.00071.2020.

32. Ortega MA, Fraile-Martinez O, de Leon-Oliva D, Boaru DL, Lopez-Gonzalez L, García-Montero C, *et al*. Autophagy in Its (proper) context: Molecular basis, biological relevance, pharmacological modulation, and lifestyle medicine. Int J Biol Sci. 2024;20(7):2532-2554. DOI: 10.7150/ijbs.95122.
33. Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, Koizumi K, Shima T, Yoshida T, *et al*. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. Autophagy. 2013;9(3):303-16. DOI: 10.4161/auto.22927.
34. Gao L, Qi HB, Kamana KC, Zhang XM, Zhang H, Baker PN. Excessive autophagy induces the failure of trophoblast invasion and vasculature: possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia. J Hypertens. 2015;33(1):106-17. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000366.
35. Nakashima A, Tsuda S, Kusabiraki T, Aoki A, Ushijima A, Shima T, *et al*. Current understanding of autophagy in pregnancy. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2342. DOI: 10.3390/ijms20092342.
36. Nakashima A, Furuta A, Yoshida-Kawaguchi M, Yamada K, Nunomura H, Morita K, *et al*. Immunological regulation and the role of autophagy in preeclampsia. Am J Reprod Immunol. 2024;91(3):e13835. DOI: 10.1111/aji.13835.

Recibido 7 de septiembre de 2025
Aprobado para publicación 23 de mayo de 2026