

NUEVOS AVANCES TERAPÉUTICOS EN EL MANEJO DE LA PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN NARRATIVA

NEW THERAPEUTIC ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF PREECLAMPSIA: A NARRATIVE REVIEW

Nicoll Vanessa Tabares Beltrán ¹, Julieth Andrea Posso León ¹, Daniel Fernando Uribe Romero ²,
Yessica Zapata Loaiza ³, Juan Santiago Serna Trejos ³

Filiación:

¹ Universidad Santiago de Cali, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Cali, Colombia

² Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Bogotá, Colombia

³ Universidad Libre de Colombia, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Bogotá, Colombia

Cómo citar el artículo: Tabares-Beltrán NV, Posso-León JA, Uribe-Romero DF, Zapata-Loayza Y, Serna-Trejos JS. Nuevos avances terapéuticos en el manejo de la preeclampsia: Una revisión narrativa. Revista Internacional de Salud Materno Fetal. 2025; 10(1): r1-r9. DOI: 10.47784/rismf.2025.10.1.360

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Correspondencia:

Juan Serna Trejos
Correo electrónico:
juansantiagosernatrejos@gmail.com

Recibido: 25-01-2025

Revisión: 18-02-2025

Aprobado: 02-03-2025

Anticipada: 11-03-2025

Publicado: 11-03-2025



RESUMEN

Objetivo: Revisar terapias emergentes dirigidas a la fisiopatología de la preeclampsia, incluyendo abordajes antiinflamatorios, terapias dirigidas al sistema del complemento, factores antiangiogénicos y células madre mesenquimales. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como Medline y PubMed, sin restricciones temporales, incluyendo investigaciones sobre tratamientos innovadores. **Resultados:** Terapias como estatinas, inhibidores del complemento, células madre mesenquimales y aféresis han demostrado potencial para modular la inflamación, corregir desequilibrios angiogénicos y prolongar la gestación en casos de preeclampsia severa. **Conclusión:** Estas terapias ofrecen enfoques prometedores para mejorar los desenlaces materno-fetales. Nuevas investigaciones multicéntricas y colaboraciones interdisciplinarias son esenciales para validar su eficacia y seguridad en la práctica clínica.

Palabras clave: Complicaciones del embarazo, Hipertensión inducida por el embarazo, Pre-eclampsia; Tratamientos; Investigación traslacional (Fuente: DeCS, BIREME)

ABSTRACT

Objective: To review emerging therapies targeting the pathophysiology of preeclampsia, including anti-inflammatory approaches, therapies targeting the complement system, anti-angiogenic factors and mesenchymal stem cells. **Material and methods:** A comprehensive search was performed in databases such as Medline and PubMed, without time restrictions, including research on innovative treatments. **Results:** Therapies such as statins, complement inhibitors, mesenchymal stem cells and apheresis have demonstrated potential to modulate inflammation, correct angiogenic imbalances and prolong gestation in cases of severe preeclampsia. **Conclusion:** These therapies offer promising approaches to improve maternal-fetal outcomes. Further multicenter research and interdisciplinary collaborations are essential to validate their efficacy and safety in clinical practice.

Key words: Pregnancy complications; Hypertension pregnancy-induced; Pre-eclampsia; Treatments; Translational research (Source: MeSH, NLM)

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es la segunda enfermedad más prevalente asociada con el período de gestación, afectando entre el 4% y el 10% de las mujeres embarazadas a nivel mundial. Se caracteriza típicamente por la aparición de hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg) y proteinuria después de la vigésima semana de gestación en mujeres previamente normotensas, aunque la presencia de disfunción orgánica también es aceptada como criterio diagnóstico, incluso en ausencia de proteinuria. Las manifestaciones de disfunción orgánica incluyen afectaciones renales, hepáticas, hematológicas, neurológicas y uteroplacentarias, cuyos parámetros específicos varían según las recomendaciones de distintas sociedades obstétricas y ginecológicas (1–5).

Aunque la preeclampsia ha sido objeto de extensas investigaciones, su mecanismo patológico sigue siendo insuficientemente comprendido. La hipótesis predominante sugiere que una placentación deficiente durante las primeras etapas del embarazo, agravada por una reacción inflamatoria exacerbada, desempeña un papel central en su etiología. La activación desregulada del factor nuclear kappa B (NF κ B), un regulador clave de genes inflamatorios y angiogénicos, parece estar involucrada en la alteración de la comunicación materno-fetal y la remodelación de los vasos uterinos. Este desequilibrio lleva a un aumento en la producción de factores proinflamatorios y placentarios como la tirosina quinasa soluble tipo fms 1 (sFlt-1) y la endoglina soluble (sEng), los cuales contribuyen al estrés oxidativo, la inflamación sistémica y la disfunción endotelial materna (6–10).

Actualmente, la única intervención definitiva para detener la progresión de la preeclampsia es la interrupción del embarazo mediante parto prematuro, lo que representa un desafío significativo para la salud materna y neonatal [12]. Sin embargo, existen estrategias preventivas como el uso de aspirina a dosis bajas, recomendada en mujeres con alto riesgo de desarrollar PE. Este tratamiento, iniciado antes de la semana 16 de gestación, ha demostrado reducir el riesgo de PE en un 60%, aunque su efectividad disminuye cuando se inicia después de dicho período (11–15).

Por otro lado, los antihipertensivos comúnmente utilizados, como la metildopa, hidralazina y nifedipina, han mostrado efectos más allá de la reducción de la presión arterial, incluyendo propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y de mejora en la angiogénesis (16–18). No obstante, estas terapias no logran contrarrestar completamente los mecanismos multifactoriales involucrados en la progresión de la PE. En las etapas avanzadas de la enfermedad, el exceso de factores placentarios y la tormenta inflamatoria materna superan la capacidad de los tratamientos actuales para prevenir el daño estructural y metabólico de las células endoteliales y placentarias. Por lo anterior se hace necesario un enfoque multifacético que permita al clínico enfrentarse a la presentación de esta condición de forma integral concibiendo problemas diagnósticos, mecanismos fisiopatológicos, opciones terapéuticas y estrategias preventivas (**Figura 1**).

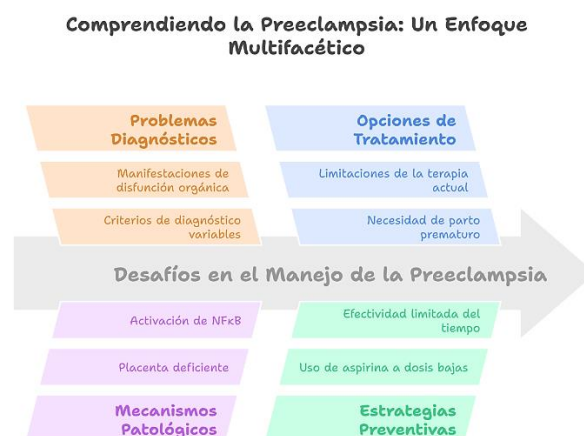


Figura 1. Enfoque multifacético de la preeclampsia

En vista de estas limitaciones, la investigación contemporánea se ha enfocado en identificar nuevos agentes terapéuticos que aborden no solo la hipertensión materna, sino también los factores subyacentes que impulsan la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Por lo anterior, se ha motivado a la generación de esta revisión narrativa en donde se exploran las terapias emergentes en desarrollo preclínico y clínico, destacando los avances en la comprensión de sus mecanismos de acción y su potencial para transformar el manejo de esta condición clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Medline, PubMed, EMBASE, Cochrane Library, OVID y ClinicalKey, incluyendo artículos publicados en inglés y español. A diferencia de otros estudios, no se estableció un límite temporal para los años de publicación debido a la limitada información de acceso libre sobre el tema de preeclampsia y sus abordajes terapéuticos emergentes, permitiendo incluir investigaciones relevantes independientemente de su antigüedad.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda incluyeron: "Pregnancy Complications", "Hypertension, Pregnancy-Induced", "Pre-Eclampsia", "Therapeutics", "Treatments" y "Translational Research, Biomedical". Se seleccionaron estudios relacionados con los mecanismos fisiopatológicos, terapias dirigidas, tratamientos experimentales y perspectivas futuras en el manejo de la preeclampsia. Los criterios de inclusión consideraron investigaciones que aportaran evidencia sobre la efectividad, seguridad, impacto clínico y viabilidad de las terapias propuestas, incluyendo tratamientos biológicos, farmacológicos y técnicas innovadoras como la aféresis o el uso de células madre mesenquimales. Se excluyeron artículos duplicados, investigaciones que no abordaran directamente el tema de interés, o aquellos con limitaciones significativas en su diseño metodológico o relevancia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estatinas y preeclampsia: ¿Que utilidad y evidencia tienen?

Las estatinas, particularmente la pravastatina, han emergido como una intervención potencialmente efectiva para la prevención de la PE debido a su capacidad de modificar vías fisiopatológicas clave de la enfermedad. Estas incluyen la regulación del desequilibrio angiogénico, la reducción del estrés oxidativo y la mejora de la función endotelial. Pravastatina promueve la liberación de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), mientras disminuye factores antiangiogénicos como la tirosina quinasa soluble tipo Fms (sFlt-1) y la endoglina soluble (sEng). Estos efectos han sido evidenciados tanto

en modelos preclínicos como en estudios iniciales en humanos, subrayando su potencial para restaurar el equilibrio vascular y reducir la inflamación sistémica asociada con la PE (19–21).

La plausibilidad biológica de las estatinas en la prevención de la PE también está respaldada por su capacidad de inducir la expresión de la hemo-oxigenasa-1 (HO-1), una enzima con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes críticas en el contexto de la PE. Además, pravastatina mejora la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) mediante la regulación positiva del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), lo que favorece la relajación vascular y disminuye los niveles de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1. Estos efectos no solo mejoran la función endotelial, sino que también reducen el estrés oxidativo y la inflamación sistémica, factores claves en la patogénesis de la PE (22–25).

Estudios preclínicos realizados en modelos animales y explantes placentarios han reforzado la evidencia del potencial terapéutico de pravastatina en la PE. En modelos murinos, pravastatina ha demostrado reducir significativamente los niveles de sFlt-1 y sEng, mejorar la reactividad vascular y prevenir tanto el daño renal como la restricción del crecimiento fetal. En explantes placentarios humanos, pravastatina disminuyó la secreción de sFlt-1 bajo condiciones hipóxicas, preservando las funciones placentarias normales en condiciones de normoxia. Sin embargo, estos efectos parecen depender de las características específicas del microambiente, lo que resalta la necesidad de un enfoque personalizado en su uso clínico (19,26–29).

Los resultados iniciales en ensayos clínicos también son alentadores. En un ensayo piloto, mujeres con alto riesgo de desarrollar PE que recibieron pravastatina presentaron una menor incidencia de la enfermedad (0% vs. 40%) en comparación con placebo. Además, se observaron mejoras en los perfiles angiogénicos y neonatales, así como mayores edades gestacionales al momento del parto. Aunque los estudios no están exentos de limitaciones, como el tamaño muestral reducido, estos resultados respaldan el perfil de seguridad de pravastatina en embarazos de alto riesgo y su potencial utilidad como intervención preventiva (19,20,30–32). Por lo anterior son múltiples las

consideraciones a tener en cuenta sobre el uso de las estatinas, en especial de la pravastatina en la prevención y génesis de la PE. (Figura 2)



Figura 2. Enfoque de uso de pravastatina en la prevención de la Preeclampsia

Antiinflamatorios y preeclampsia: ¿Cómo impactan en la génesis de la preeclampsia y que evidencia hay disponible?

La PE está asociada con una activación descontrolada del sistema del complemento, evidenciada por niveles elevados de C3a y C5a en el plasma materno y una regulación aumentada de las proteínas CD55 y CD59 en las células placentarias, probablemente como un mecanismo compensatorio para limitar la inflamación. Estudios inmunohistoquímicos han identificado una deposición significativa de C4d y del receptor C5aR en las placentas de mujeres con PE, lo que indica una fuerte activación del complemento. La activación de la vía C5a/C5aR en la placenta genera disfunción placentaria, inhibiendo la angiogénesis y la migración de células trofoblásticas, contribuyendo a las alteraciones vasculares y angiogénicas características de la enfermedad. Modelos animales confirman estos hallazgos, mostrando que niveles elevados de C5a deterioran la angiogénesis, disminuyen la producción de VEGF y aumentan la expresión de sFlt1 en las células placentarias, lo que lleva a una disfunción placentaria severa (33–37). Estos resultados sugieren que el bloqueo del sistema del complemento, especialmente de componentes clave como C5a y su receptor, podría representar una estrategia terapéutica eficaz para mitigar los

efectos de la inflamación excesiva en la PE y mejorar los resultados maternos y fetales.

Rol del Eculizumab en la preeclampsia

Eculizumab, un inhibidor del complemento C5, ha demostrado ser una opción terapéutica prometedora para prolongar la gestación en casos de preeclampsia asociada a microangiopatías trombóticas (MAT), como el síndrome HELLP. Estudios previos han reportado su efectividad en el manejo de condiciones como hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico, evidenciando seguridad tanto para la madre como para el feto. En el estudio CRUSH, se administró eculizumab a mujeres con preeclampsia entre las semanas 23 y 30 de gestación, observándose una prolongación significativa del embarazo en comparación con controles históricos. Este tratamiento consistió en dosis semanales iniciales de 900 mg intravenosos, seguidas de 1200 mg cada dos semanas hasta 48 horas post-parto, con monitoreo materno y neonatal a las dos y seis semanas tras el parto (38–40).

Adicionalmente, reportes de casos como los descritos por Morales et al. subrayan la capacidad de eculizumab para controlar marcadores de MAT, como anemia, aumento de lactato deshidrogenasa y proteinuria, logrando estabilizar la función renal y mejorando los desenlaces neonatales. En estos casos, la terapia con eculizumab permitió prolongar embarazos hasta las semanas 30 y 31, con resultados favorables para el recién nacido y la madre. Aunque su uso en preeclampsia aún se considera experimental, estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la inhibición del complemento podría mitigar el daño endotelial y la inflamación, componentes clave en la fisiopatología de la preeclampsia (39).

Rol del Etanercept en la preeclampsia

Etanercept, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ha mostrado efectos complejos en el contexto del embarazo. Según Gomes Araujo et al., su uso en ratas gestantes no hipertensas resultó en disminución del peso fetal y placentario, junto con anomalías morfológicas placentarias y una reducción en la zona de unión placentaria, lo que sugiere posibles efectos adversos en la capacidad de transporte de

nutrientes y el desarrollo fetal. En contraste, Cunningham et al. reportaron que en ratas hipertensas, etanercept mejoró parámetros gestacionales al reducir la presión arterial materna, mejorar la función endotelial y restaurar la morfología placentaria, destacando un impacto dependiente del estado fisiológico preexistente. Estudios humanos, como el de Eliesen et al., indicaron que la transferencia placentaria de etanercept es limitada en comparación con otros anti-TNF, lo que podría mitigar ciertos riesgos, aunque persisten preocupaciones sobre su impacto en el feto y la placenta debido a la permeabilidad transplacentaria. En suma, etanercept podría ofrecer beneficios terapéuticos en casos de inflamación exacerbada, pero su uso durante el embarazo requiere evaluación cuidadosa considerando riesgos potenciales y limitaciones en los datos disponibles (41–43).

Rol de la hidroxiclороquina en la preeclampsia

La hidroxiclороquina (HCQ) ha sido evaluada por su potencial en la prevención y manejo de la preeclampsia (PE) en embarazos complicados por trastornos autoinmunes, especialmente el lupus eritematoso sistémico (LES). Un análisis de Liu et al. mostró que el tratamiento con HCQ en mujeres embarazadas con LES no se asoció con un aumento en el riesgo de complicaciones como preeclampsia, rotura prematura de membranas o hemorragias posparto. Sin embargo, no se encontró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de PE en estas pacientes (RR = 0.61, IC95% 0.34-1.11) (44). En contraste, otro meta-análisis más reciente de incluyó 21 estudios de cohorte y un caso-control, abarcando 3,948 embarazos. Este estudio concluyó que la HCQ redujo significativamente el riesgo de PE (OR = 0.45, IC95% 0.33-0.63, $p < 0.001$) y de hipertensión gestacional (OR = 0.42, IC95% 0.26-0.68, $p = 0.001$), además de disminuir las tasas de parto prematuro en mujeres con trastornos autoinmunes, especialmente en pacientes con LES (OR = 0.63, IC95% 0.48-0.82, $p = 0.001$). Sin embargo, no se observaron beneficios significativos en resultados como diabetes gestacional, síndrome de HELLP o malformaciones congénitas (45). Estos hallazgos subrayan el potencial de la HCQ como un agente seguro para mejorar resultados materno-fetales en poblaciones seleccionadas, aunque su

efectividad específica en PE requiere mayor investigación. El uso de los diferentes mecanismos antiinflamatorios supone una interesante herramienta que el clínico debería considerar en el uso de la PE (Figura 3).



Figura 3. Enfoque de uso de antiinflamatorios en la prevención de la Preeclampsia

Aféresis y preeclampsia: ¿Cómo impacta esta terapia en la enfermedad y que evidencia hay disponible?

La terapia dirigida al sFlt1 y su señalización representa una estrategia prometedora para abordar la fisiopatología de la PE. El receptor soluble sFlt1, cuya producción está regulada por isoformas específicas de ARNm (sFLT1-i13 corto, sFLT1-i13 largo y sFLT1-e15a), se eleva significativamente en mujeres con PE, incluso desde el primer trimestre de gestación afecta negativamente la angiogénesis placentaria y promueve la inflamación sistémica, alterando el endotelio materno. Estudios preclínicos han demostrado que la administración exógena de sFlt1 induce síntomas similares a los de PE, como hipertensión y disfunción endotelial, independientemente del sexo o el estado gestacional. Estas evidencias para eliminar sFlt1 de la sangre materna o inhibir su acción podrían mitigar los efectos adversos de la enfermedad (46).

La aféresis terapéutica ha surgido como una intervención experimental prometedora para reducir los niveles circulantes del factor soluble sFlt-1 en pacientes con preeclampsia de inicio

temprano (eoPE), una condición caracterizada por niveles elevados de sFlt-1 y disfunción endotelial significativa. El estudio de Iannaccone et al. evaluó el impacto de la plasmaféresis terapéutica (TPE) en pacientes con eoPE, mostrando una disminución significativa de los niveles de sFlt-1 y sEng tras el tratamiento. Este procedimiento logró prolongar el embarazo en promedio varios días más que el tratamiento estándar, sin comprometer los resultados neonatales (47). Asimismo, Thadhani et al. en un ensayo piloto reportaron una reducción significativa en los niveles de sFlt-1 mediante el uso de columnas específicas de adsorción, lo que permitió prolongar la gestación de manera considerable. Aunque estos resultados son prometedores, persisten desafíos como la estandarización de los protocolos, el momento óptimo para iniciar el tratamiento y la identificación de pacientes que podrían beneficiarse más de esta terapia (**Figura 4**) (48).

Aféresis terapéutica en la preeclampsia de inicio temprano



Figura 4. Enfoque de uso de aféresis terapéutica en el tratamiento de la Preeclampsia

El rol de la medicina de precisión y genética en la preeclampsia: ¿Cómo impacta esta terapia en la enfermedad y que evidencia hay disponible?

Las células madre mesenquimales (MSC) han emergido como una opción terapéutica prometedora para la PE, una complicación común del embarazo que afecta al 2-8% de las gestaciones y que carece de tratamientos efectivos fuera de la interrupción del embarazo. Estas células desempeñan un papel crucial en la decidualización

endometrial y la formación placentaria, procesos frecuentemente disfuncionales en la PE. Estudios recientes han demostrado que las MSC derivadas de pacientes con PE presentan mayores tasas de envejecimiento y apoptosis, afectando su interacción con el endotelio, los trofoblastos y las células inmunitarias en la placenta. Este deterioro contribuye a la progresión de la enfermedad (49,50).

De manera innovadora, las exosomas derivados de MSC (MSC-Exos), que son nanopartículas cargadas con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, han mostrado potencial terapéutico al regular la angiogénesis, mejorar la respuesta inmune y aumentar el metabolismo celular en modelos de PE. Estas propiedades, junto con su baja inmunogenicidad y mínima probabilidad de formación tumoral, hacen que los MSC-Exos se destaquen como una alternativa terapéutica segura y efectiva en comparación con las MSC completas. Aunque el enfoque basado en MSC aún enfrenta desafíos, estudios preclínicos y revisiones sugieren que estas terapias podrían mejorar significativamente los resultados maternos y fetales al abordar factores patogénicos clave como la displasia vascular placentaria, los trastornos inmunológicos y el estrés oxidativo (51,52). (**Figura 5**)

El Papel de las MSC y sus Exosomas en la Preeclampsia

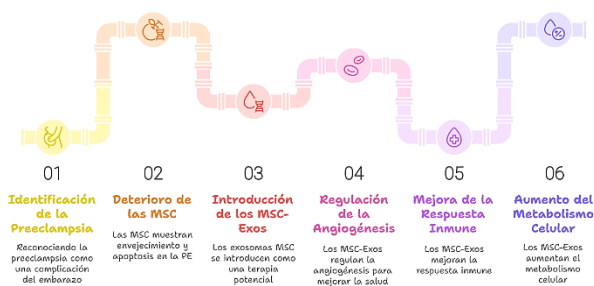


Figura 5. Enfoque de uso de células mesenquimales en la prevención y tratamiento de la Preeclampsia

Perspectivas futuras

El avance en la comprensión de la fisiopatología de la PE ha impulsado el desarrollo de terapias innovadoras, incluyendo el uso de MSC y sus exosomas, que han demostrado potencial para reparar disfunciones placentarias, mejorar la

angiogénesis y modular respuestas inmunológicas en estudios preclínicos, aunque su traducción clínica enfrenta desafíos como la estandarización de técnicas y evaluación de seguridad. Además, terapias dirigidas al sistema del complemento, como eculizumab, y enfoques para eliminar el sFlt-1 mediante aféresis o moléculas específicas, representan estrategias prometedoras, pero requieren análisis costo-beneficio y estudios adicionales sobre su eficacia y seguridad. El desarrollo de biomarcadores precisos para identificar mujeres en riesgo y monitorear la progresión de la enfermedad sigue siendo una prioridad, así como la integración de enfoques de medicina de precisión utilizando datos genómicos para personalizar intervenciones y mejorar los desenlaces en la preeclampsia (53–55).

CONCLUSIÓN

La PE representa un desafío médico significativo que requiere un abordaje multidisciplinario, integrando los avances en investigación básica y clínica para su prevención y tratamiento. Nuestra revisión destaca el potencial de terapias emergentes, como las células madre mesenquimales, los inhibidores del sistema del complemento y estrategias dirigidas a sFlt-1, las cuales abren nuevas posibilidades terapéuticas. Estas herramientas innovadoras subrayan la importancia de continuar explorando enfoques personalizados que mejoren los desenlaces materno-fetales, especialmente en casos graves. No obstante, es esencial fomentar la colaboración entre ginecólogos, especialistas en medicina materno-fetal, inmunólogos y expertos en bioingeniería para garantizar la implementación segura y efectiva de estas intervenciones.

A pesar de las fortalezas de esta revisión, como la integración de múltiples fuentes actualizadas y el enfoque en estrategias prometedoras, también reconocemos limitaciones inherentes, como la dependencia de estudios preclínicos y ensayos clínicos con muestras reducidas. Estas limitaciones resaltan la necesidad de investigaciones más amplias y rigurosas que evalúen la eficacia, seguridad y viabilidad de las terapias propuestas en diversos contextos clínicos. Invitamos a la comunidad científica a ampliar esta base de conocimiento y a desarrollar estudios colaborativos

multicéntricos que permitan un avance real en el manejo de esta compleja patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Torres-Torres J, Espino-y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14).
2. Marrufo-Gallegos KC, Villafán-Bernal JR, Espino-y-Sosa S, Estrada-Gutierrez G, Guzmán-Guzmán IP, Martinez-Portilla RJ, et al. Influential Serum Kinases (Non-sFlt-1) and Phosphatases in Preeclampsia—Systematic Review and Metanalysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):1–2.
3. Tanner MS, Davey MA, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S835–43.
4. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsathong P, Bosco M, Sukrai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S786–803.
5. Javandoust Gharehbagh F, Soltani-Zangbar MS, Yousefzadeh Y. Immunological mechanisms in preeclampsia: A narrative review. *J Reprod Immunol.* 2024;164:104282.
6. Ahmed A, Ramma W. Unravelling the theories of pre-eclampsia: Are the protective pathways the new paradigm? *Br J Pharmacol.* 2015;172(6):1574–86.
7. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia—a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol.* 2009;82(2):106–11.
8. Ahmed A, Rezai H, Broadway-Stringer S. Evidence-based revised view of the pathophysiology of preeclampsia. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:355–74.
9. Ahmed A. Molecular mechanisms and therapeutic implications of the carbon monoxide/hmox1 and the hydrogen sulfide/CSE pathways in the prevention of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal.* 2014;4(3):243–4.
10. Wang K, Ahmad S, Cai M, Rennie J, Fujisawa T, Crispi F, et al. Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine γ -lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia. *Circulation.* 2013;127(25):2514–22.
11. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the u.s. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):695–703.
12. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):685.e1–685.e5.

13. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):585.e1-585.e5.
14. Do NC, Vestgaard M, Nørgaard SK, Damm P, Mathiesen ER, Ringholm L. Prediction and prevention of preeclampsia in women with preexisting diabetes: the role of home blood pressure, physical activity, and aspirin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14.
15. Chaemsaitong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):437–50.
16. Sanusi AA, Leach J, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Pregnancy Outcomes of Nifedipine Compared With Labetalol for Oral Treatment of Mild Chronic Hypertension. *Obstet Gynecol.* 2024;144(1):126–34.
17. Novri DA, Hamidy Y, Savira M. Effectiveness of nifedipine, labetalol, and hydralazine as emergency antihypertension in severe preeclampsia: a randomized control trial. *F1000Research.* 2023;11:1287.
18. Odigboegwu O, Pan LJ, Chatterjee P. Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5.
19. Ahmed A, Williams DJ, Cheed V, Middleton LJ, Ahmad S, Wang K, et al. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2020;127(4):478–88.
20. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: A pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):720.e1-720.e17.
21. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Binder NK, Walker SP, Cannon P, et al. Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women with Severe Preeclampsia. *Hypertension.* 2015;66(3):687–97.
22. Toghi CJ, Martins LZ, Pacheco LL, Caetano ESP, Mattos BR, Rizzi E, et al. Pravastatin Prevents Increases in Activity of Metalloproteinase-2 and Oxidative Stress, and Enhances Endothelium-Derived Nitric Oxide-Dependent Vasodilation in Gestational Hypertension. *Antioxidants.* 2023;12(4).
23. Mészáros B, Veres DS, Nagyistók L, Somogyi A, Rosta K, Herold Z, et al. Pravastatin in preeclampsia: A meta-analysis and systematic review. *Front Med.* 2023;9.
24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(3):168–70.
25. Hirsch A, Ternovsky N, Zwas DR, Rotem R, Amir O, Hirsh Raccach B. The effect of statins exposure during pregnancy on congenital anomalies and spontaneous abortions: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13(February).
26. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):1–2.
27. Saad AF, Kechichian T, Yin H, Sbrana E, Longo M, Wen M, et al. Effects of pravastatin on angiogenic and placental hypoxic imbalance in a mouse model of preeclampsia. *Reprod Sci.* 2014;21(1):138–45.
28. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(4):1451–5.
29. Williams PJ, Morgan L. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012;5(1):37–51.
30. Costantine MM, Cleary K. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(2 PART 1):349–53.
31. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Roussou D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest.* 2016;126(8):2933–40.
32. Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, et al. Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia. *Circulation.* 2021;144(9):670–9.
33. Amari Chinchilla K, Vijayan M, Taveras Garcia B, Jim B. Complement-Mediated Disorders in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(2):155–64.
34. Yonekura Collier A ris, Zsengeller Z, Pernicone E, Salahuddin S, Khankin E V., Karumanchi SA. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(3):193–9.
35. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S1059–70.
36. Gardikioti A, Venou TM, Gavrilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, et al. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7).
37. Baldui A, Agostinis C, Mangogna A, Zito G, Stampalija T, Ricci G, et al. Systematic review of the complement components as potential biomarkers of pre-eclampsia: pitfalls and opportunities. *Front Immunol.* 2024;15.
38. Cedars Sinai Medical Center. Complement Regulation to Undo Systemic Harm in Preeclampsia- NCT04725812. 2023;1–13. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04725812>

39. Morales E, Galindo A, García L, Villalain C, Alonso M, Gutiérrez E, et al. Eculizumab in Early-Stage Pregnancy. *Kidney Int Reports*. 2020;5(12):2383–7.
40. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* [Internet]. 2013;34(2):201–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.014>
41. Araujo GG, dos Passos Junior RR, Lunardi RR, Volpato GT, Soares TS, Giachini FR, et al. Maternal and Fetal-Placental Effects of Etanercept Treatment During Rats' Pregnancy. *Front Physiol*. 2022;12.
42. Eliesen GAM, van Dronghen J, van Hove H, Kooijman NI, van den Broek P, de Vries A, et al. Assessment of Placental Disposition of Infliximab and Etanercept in Women With Autoimmune Diseases and in the Ex Vivo Perfused Placenta. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(1):99–106.
43. Cunningham MW, Jayaram A, Deer E, Amaral LM, Vaka VR, Ibrahim T, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) blockade improves natural killer cell (NK) activation, hypertension, and mitochondrial oxidative stress in a preclinical rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2020;399–404.
44. Liu Y, Zhang Y, Wei Y, Yang H. Effect of hydroxychloroquine on preeclampsia in lupus pregnancies: a propensity score-matched analysis and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(2):435–41.
45. Liu Y, Wei Y, Zhang Y, Yang H. Hydroxychloroquine significantly decreases the risk of preeclampsia in pregnant women with autoimmune disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(5):1223–35.
46. Gubenšek J, Ponikvar R, Sršen TP, Vodusek VF, Moertl MG, Lucovnik M. Treatment of preeclampsia at extremely preterm gestation with therapeutic plasma exchange. *Clin Nephrol*. 2021;96(7):S101–6.
47. Iannaccone A, Reisch B, Kimmig R, Schmidt B, Mavarani L, Darkwah Oppong M, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Early-Onset Preeclampsia: A 7-Year Monocentric Experience. *J Clin Med*. 2023;12(13).
48. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoz T, Karumanchi SA, et al. Removal of soluble fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):903–13.
49. Shi H, Yang Z, Cui J, Tao H, Ma R, Zhao Y. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a promising alternative in the therapy of preeclampsia. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1).
50. Chang X, He Q, Wei M, Jia L, Wei Y, Bian Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosomes (HUCMSC-exos) recovery soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)-induced endothelial dysfunction in preeclampsia. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):1–2.
51. Jiang Y, Luo T, Xia Q, Tian J, Yang J. microRNA-140-5p from human umbilical cord mesenchymal stem cells–released exosomes suppresses preeclampsia development. *Funct Integr Genomics*. 2022;22(5):813–24.
52. Margiana R. Mesenchymal stem cell-derived exosomes in preeclampsia: A next-generation therapeutic tool. *Cell Biochem Funct*. 2024;42(1):3908.
53. Karumanchi SA. Two decades of advances in preeclampsia research: molecular mechanisms and translational studies. *J Clin Invest*. 2024;134(15).
54. Thadhani R, Cerdeira AS, Karumanchi SA. Translation of mechanistic advances in preeclampsia to the clinic: Long and winding road. *FASEB J*. 2024;38(3).
55. Chen X, Yuan L, Ji Z, Bian X, Hua S. Development and validation of the prediction models for preeclampsia: a retrospective, single-center, case-control study. *Ann Transl Med*. 2022;10(22):1221–1221.

Contribuciones:

Todos los autores: Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador- redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito