

QUIMIOPREVENCIÓN PRIMARIA DE LA PREECLAMPSIA: REVISIÓN NARRATIVA DE LITERATURA

PRIMARY CHEMOPREVENTION OF PREECLAMPSIA: A NARRATIVE REVIEW OF LITERATURE

Cristhian Felipe Barrera-Guzmán ¹, Eileen Melissa Guzmán-Villanueva ¹,
Ingrid Nathalia López-Quisobony ¹, Juan Camilo Parra-Urquijo ¹

Filiación:

¹ Fundación Universitaria Juan N. Corpas,
Facultad de Medicina, Pregrado en
Medicina, Bogotá, Colombia

Cómo citar el artículo: Barrera-Guzmán CF, Guzmán-Villanueva EM, López-Quisobony IN, Parra-Urquijo JC. Quimiopreención primaria de la preeclampsia: Revisión narrativa de literatura. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal*. 2024; 9(3): r19-r28. DOI: 10.47784/rismf.2024.9.3.343

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Correspondencia:

Cristhian Barrera Guzmán
Correo electrónico:
cristhian-barrera@juanncorpas.edu.co

Recibido: 14-06-2024

Revisión: 11-08-2024

Aprobado: 26-08-2024

Anticipada: 03-09-2024

Publicado: 03-09-2024



RESUMEN

Objetivo: Realizar una búsqueda de literatura actualizada sobre medidas de quimiopreención primaria de preeclampsia. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Cochrane y Lilacs para identificar documentos que incluyeran cualquiera de los siguientes términos de búsqueda o combinación de los mismos: preeclampsia, prevención, medicamentos, y quimiopreención. Se escogieron artículos completos de los últimos cinco años sin restricción del lenguaje. Se incluyeron los artículos originales que en el título, resumen o texto completo tuvieran cualquiera de los términos de búsqueda. Se excluyeron aquellos artículos no escritos en inglés o español. Tres de los investigadores aplicaron los criterios de elegibilidad a cada uno de los artículos y los desacuerdos fueron resueltos con la intervención de otros dos integrantes del grupo de investigadores. **Resultados:** Siguiendo las pautas de búsqueda se obtuvieron alrededor de 236 artículos de los cuales 62 cumplieron con los criterios de elegibilidad. Los artículos seleccionados corresponden a ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis. **Conclusión:** La preeclampsia es una de las causas con mayor mortalidad global, motivo por el cual varias estrategias enfocadas a la prevención de la misma han sido propuestas, una de ellas es la terapéutica farmacológica. La administración baja de aspirina y de otros agentes antiplaquetarios han demostrado en el momento la mayor evidencia en prevenir la preeclampsia, sin embargo se han propuesto la actividad de otros micronutrientes como los son el ácido fólico y el calcio los cuales sugieren más estudios para definir dicho efecto. Finalmente se propone el efecto de otros agentes como los son las estatinas, los inhibidores de la bomba de protones, la metformina y los agentes de biológicos, en donde ensayos clínicos en proceso están buscando su efectividad no sólo en el tratamiento y mejoras de las complicaciones de la preeclampsia, sino también en su prevención.

Palabras clave: Preeclampsia, Prevención, Medicamentos, Quimiopreención (Fuente: DeCS, BIREME)

ABSTRACT

Objective: To search for updated literature on primary chemoprevention measures for preeclampsia. **Material and methods:** A search of Pubmed, Cochrane and Lilacs databases was performed to identify papers that included any of the following search terms or combination of them: preeclampsia, prevention, medications, and chemoprevention. Full articles from the last five years were chosen without language restriction. Original articles with any of the search terms in the title, abstract, or full text were included. Articles not written in English or Spanish were excluded. Three of the investigators applied the eligibility criteria to each of the articles and disagreements were resolved with the intervention of two other members of the group of investigators. **Results:** Following the search guidelines, about 236 articles were obtained, of which 62 met the eligibility criteria. The selected articles correspond to randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses. **Conclusion:** Preeclampsia is one of the causes with the highest overall mortality, which is why several strategies focused on its prevention have been proposed, one of them being pharmacological therapy. The administration of low aspirin and other antiplatelet agents have so far shown the most evidence in preventing preeclampsia, however, the activity of other micronutrients such as folic acid, calcium and vitamin D have been proposed, which suggest further studies to define this effect. Finally, the effect of other agents such as statins, proton pump inhibitors, metformin and biologic agents is proposed, in which clinical trials are in process looking for their effectiveness not only in the treatment and improvement of preeclampsia complications, but also in its prevention.

Key words: Preeclampsia, Prevention, Drugs, Chemoprevention (Fuente: MeSH, NLM)

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo propio del embarazo y de compromiso multisistémico. Se presenta después de la semana 20 de gestación, y se puede superponer a otro trastorno hipertensivo (1). Se conoce que en la actualidad la preeclampsia es una de las principales causas de muerte materna, siendo de un 20,7%. Además, es una causa de morbilidad materna por grupos de edad, se encuentra que en mujeres mayores de 35 años se agrupa como la razón más alta para trastornos hipertensivos como lo es la preeclampsia severa (46,0 casos por cada 1000 nacidos vivos) (2).

Por lo tanto esta patología se convierte en un reto para el personal de salud que cuida de la gestante. En la actualidad se han realizado investigaciones, consensos y estudios rigurosos en el tema que brindan un avance en el mismo, en la quimioprevención y la mejora en el pronóstico de la enfermedad. Teniendo en cuenta lo anterior se tiene como objetivo hacer una revisión actualizada de literatura acerca de las medidas quimioterapéuticas de prevención primaria para preeclampsia.

Definición

“La preeclampsia se define como un síndrome multisistémico de severidad variable, específico del embarazo caracterizado por una reducción en la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación. Se presenta después de la semana 20 de gestación, durante el parto o en las dos semanas posteriores a este” (3).

Epidemiología

La complicación más frecuente del embarazo son los trastornos hipertensivos. “Afecta aproximadamente del 5 al 10 % de todas las gestaciones y es la segunda causa más frecuente de mortalidad materna en el mundo” (4).

“En Colombia la hipertensión es responsable del 35 % de todas las muertes maternas. Se presenta en 7 % de los embarazos y tiene una tasa de mortalidad de 42 maternas por cada 100.000 nacidos vivos, esto representa un problema prioritario de salud pública” (5).

Etiopatogenia

La interacción anormal entre el trofoblasto y la decidua materna, incluyendo a las células del sistema inmunitario de la madre, como consecuencia de algún tipo de mala adaptación inmunitaria entre la madre y el feto durante las primeras semanas del embarazo, conducen a una placentación anormal y a una remodelación vascular materna incorrecta que se inicia con una invasión inadecuada de las arterias espirales por el citotrofoblasto y termina con una disfunción endotelial generalizada, lo que da lugar a la afectación de la función de los órganos maternos. (6)

Etapa I (placentaria): la placentación normal demanda una tolerancia inmunitaria entre la madre y el feto. La preeclampsia puede estar relacionada con una respuesta inmunitaria materna anormal a los antígenos fetales originarios del padre, esto es, debido a una adaptación maternofetal fallida. El hecho determinante parece ser el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1) que existe en el semen y que inicia una reacción inmunitaria.

Las células asesinas naturales (NK, Natural Killer) modulan la tolerancia inmunitaria necesaria para el desarrollo normal de la placenta, así como para la inducción de la formación de factores angiogénicos y de remodelación vascular.

Al inicio de la gestación, las células NK intentan invadir la decidua y el miometrio, lo que resulta en un estrecho contacto entre células alogénicas del padre. Usualmente este proceso generaría un rechazo por parte del sistema inmunológico de la madre, al encontrarlo como extraño. Sin embargo, en el embarazo normal existe una inmunotolerancia que permite la invasión de estas, para que se realice una placentación normal. Se cree que esta inmunotolerancia se debe a la diferente expresión de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) por parte del trofoblasto. En consecuencia, las células NK participan en la regulación de la remodelación vascular que ocurre durante la implantación placentaria (**Figura 1**).

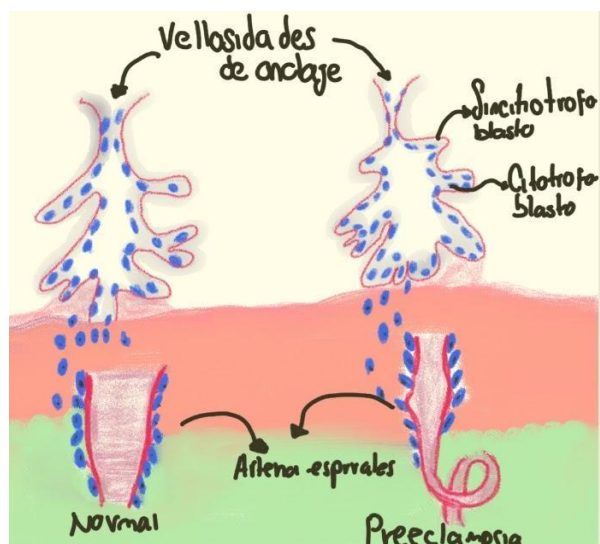


Figura 1. Adaptación inmunitaria fetomaternal anómala

Etapa II (materna): El órgano diana de la preeclampsia es el endotelio vascular materno (7). “Este síndrome corresponde a un estado de disfunción endotelial diseminado secundario a un exceso de factores deletéreos para el endotelio que son liberados desde una placenta patológica o enferma” (8)

La placentación anormal es la responsable de los cambios de la remodelación trofoblástica de las arterias espirales, generando la liberación de sustancias que entran en la circulación materna y que provoca el cuadro clínico de la preeclampsia. El endotelio vascular normal mantiene un equilibrio entre las sustancias vasoconstrictora y vasodilatadora, además también lleva a cabo procesos de hemostasia al inhibir la activación de la coagulación intravascular, ya que sintetizan y liberan sustancias anticoagulantes, y controla la actividad del músculo liso vascular en respuesta a distintos estímulos vasoactivos. Las funciones relacionadas con la coagulación y las variaciones del tono vascular tienen especial relevancia en la preeclampsia. Cuando se genera una injuria endotelial, las plaquetas se adhieren a las células endoteliales, lo que genera la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano A2 (vasoconstrictor), Acto que permite comprender la sensibilidad vascular a las sustancias vasoactivas que existe en la preeclampsia. Al verse afectado el endotelio, este no cumple su función de realizar un equilibrio entre las sustancias vasodilatadoras

(prostaciclina, prostaglandina E2 y óxido nítrico) y las vasoconstrictoras (angiotensina II, tromboxano A2, endotelina 1 y serotonina) por lo que hace todo lo contrario en la preeclampsia. Asimismo, se crea un aumento de los radicales libres que oxidan los lípidos al pasar por la placenta, produciendo lipoperóxidos que son transportados a todos los endotelios y realizan una injuria endotelial generalizada.

“El trofoblasto hipóxico libera a la circulación materna, por apoptosis, detritus (micropartículas de las membranas del sincitiotrofoblasto, fragmentos de citoqueratinas, ARN y ADN solubles de origen fetal, e incluso células trofoblásticas). Los detritus trofoblásticos son proinflamatorios y su paso al torrente circulatorio materno está aumentado en la preeclampsia” (6). normalmente existe una mínima cantidad de estos detritus en embarazos normales, sin embargo el paso excesivo de estas genera una respuesta inflamatoria materna exagerada, que será la causa (junto con la alteración endotelial) de los signos clínicos de la preeclampsia, tanto maternos (hipertensión, proteinuria, alteración de función hepática, etc.) como fetales (crecimiento intrauterino restringido, asfixia o muerte). En la preeclampsia su inicio no es simplemente de novo aparición de hipertensión y proteinuria en la última mitad del embarazo, sino de igual manera un síndrome que afecta a muchos órganos, cuyo espectro clínico varía de relativamente leve a potencialmente mortal [7]. En el momento, el tratamiento de la preeclampsia consiste en tratar la presión arterial elevada y evitar las convulsiones, pero el definitivo es la expulsión de la placenta, lo que indica que la placenta es un culpable central en la patogenia de la preeclampsia como ya se había comentado previamente [7]. (The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia Langeza Saleh, Koen Verdonk, Willy Visser, Anton H. van den Meiracker and A.H. Jan Danser)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de bibliografía en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Lilacs, entre junio de 2020 hasta febrero de 2021. Se filtraron por los últimos 5 años, idioma inglés y español, tipos de estudio: revisiones de literatura, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos desarrollados en humanos.

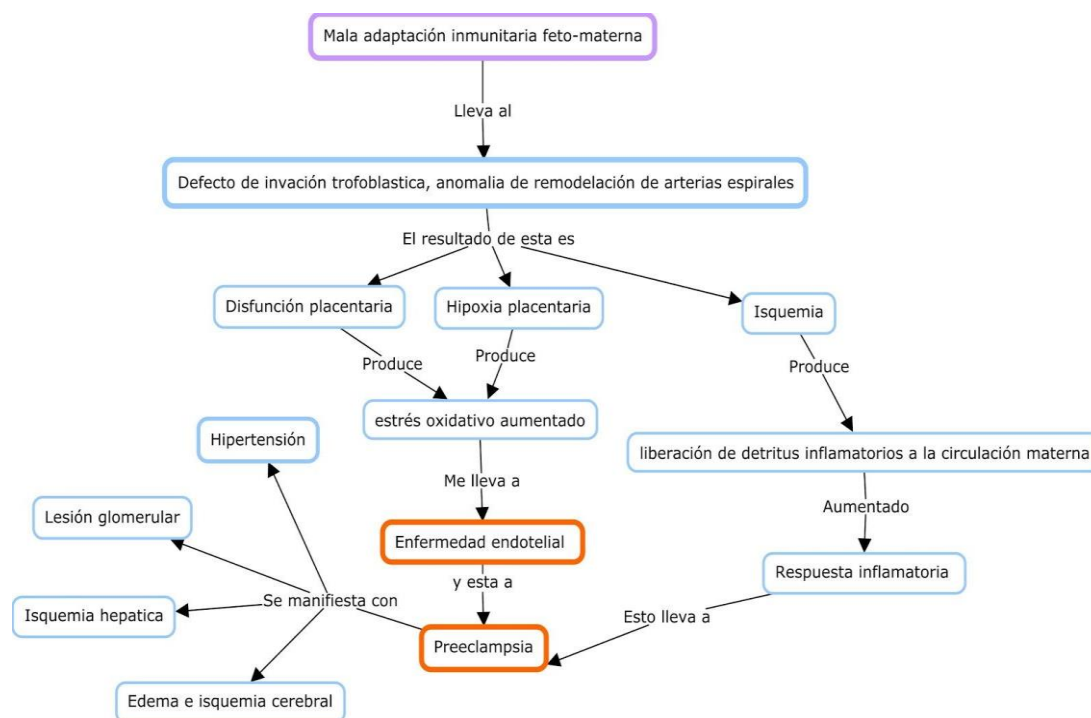


Figura 2. Fisiopatología Preeclampsia

Después de este primer filtro se aplicaron criterios de inclusión; mujeres embarazadas, riesgo de preeclampsia, quimioprevención y criterios (Figura 3).

Selección de Artículos

Criterios de exclusión; hipertensión crónica, comorbilidades, tratamiento preventivo no farmacológico, tratamiento para preeclampsia instaurada. Las palabras clave para la búsqueda fueron preeclampsia, prevención, medicamentos, y quimioprevención. Resultaron 236 artículos de los cuales al aplicar los criterios de inclusión quedaron 62 para su lectura y análisis.

RESULTADOS

Se ha evaluado la efectividad de los siguientes medicamentos para la prevención de la preeclampsia:

Aspirina y otros antiagregantes plaquetarios

La preeclampsia se caracteriza por una infusión uteroplacentaria insuficiente; fisiológicamente, se cree que la reducción del flujo sanguíneo placentario se produce por la activación de la cascada de coagulación, agregación plaquetaria y

disfunción endotelial, que puede estar parcialmente mediada por prostaciclina y tromboxano A2. Por otro lado la ciclooxygenasa-1 y la ciclooxygenasa-2 (COX-1 y COX-2, respectivamente actúan sobre el ácido araquidónico (AA) para producir prostaglandina H2 (PGH2), que a su vez conduce a la formación de PGI2 y TXA2; la PGI2, que se produce en las células endoteliales, es un vasodilatador eficaz y tiene propiedades antiinflamatorias. Por el contrario, TXA2 promueve la agregación plaquetaria y es un potente vasoconstrictor. (9,10,11)

El ácido acetilsalicílico (AAS, el principio activo de la aspirina) bloquea irreversiblemente la isoenzima 1 de la ciclooxygenasa, especialmente a dosis diarias inferiores a 300 mg. Como las plaquetas están anucleadas y no tienen ADN nuclear, no pueden resintetizar la COX-1, lo que conduce a una disminución del tromboxano A2. (TXA2) y una agregación más débil de plaquetas. Por tanto, se puede suponer que la aspirina influye en el desequilibrio de estas prostaglandinas al disminuir la acción vasoconstrictora del TXA2(10,12).

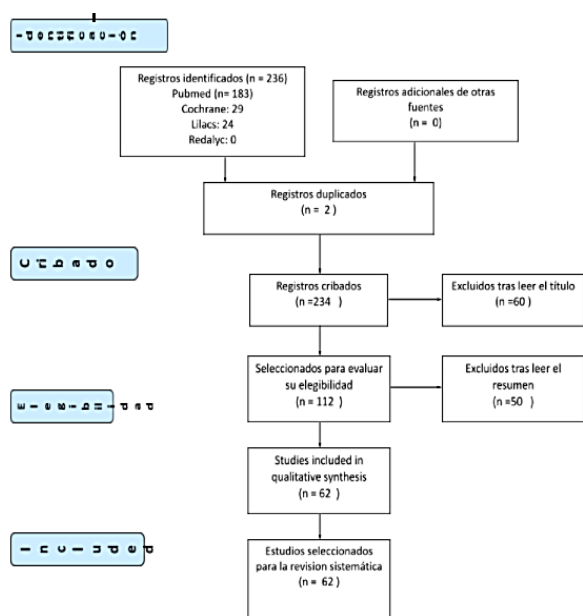


Figura 3. Flujo de selección de manuscritos

Como la aspirina en dosis bajas disminuye selectivamente el tromboxano A2 sin afectar significativamente los niveles de prostaciclina y también inhibe la agregación plaquetaria, esta ha sido recomendada en dosis bajas (75 mg) para la prevención de la preeclampsia en mujeres con alto riesgo de padecer la enfermedad por la Organización Mundial de la Salud (OMS). (9,10,13)

Los estudios in vitro han demostrado que la aspirina aumenta la expresión y producción del gen PLGF, que a su vez corrige los desequilibrios en las citocinas. Por lo tanto, la aspirina también puede desempeñar un papel en la prevención de la preeclampsia a través de su acción antiinflamatoria y estabilizadora del endotelio. Así mismo es aceptable que la regulación de las citocinas proporcionada por la aspirina dé como resultado una mejor invasión trofoblástica, que esencialmente ocurre antes de las 16-18 semanas de gestación. (10) Este tipo de anticoagulantes tienen un papel importante en la prevención de complicaciones del embarazo como la preeclampsia, aborto espontáneo, mutación del factor V, trombofilias hereditarias, etc (14). Las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen entre un 25% y un 65% de riesgo de preeclampsia recurrente, y aquellas con antecedentes de síndrome HELLP tienen entre un 19% y un 27% de posibilidades de recurrencia, (15,16) además es importante

mencionar que la preeclampsia se complica del 2 al 8% de los casos de feto único y este porcentaje aumenta del 10 al 20% cuando se trata de gestación múltiple. (17)

En la actualidad, el único tratamiento definitivo para la EP es el parto; sin embargo, esta práctica está generalmente relacionada con el parto prematuro y aumenta el riesgo de morbilidad neonatal. (18) La aspirina para la prevención de la preeclampsia ha sido estudiada para determinar si hay un beneficio al prescribir en pacientes con alto riesgo de desarrollar esta condición durante su embarazo.

Basado en un metaanálisis de pacientes individuales de más de 32.000 mujeres, la reducción estimada del riesgo de preeclampsia con suplementos de aspirina es del 10% (RR 0,90; IC del 95%: 0,84 a 0,97). (19) La reducción es más del 50% cuando la aspirina se inicia antes de las 16 semanas de gestación en mujeres con riesgo de preeclampsia. Las dosis de aspirina superiores a 75 mg / día pueden dar una reducción mayor de preeclampsia en comparación con dosis más bajas, aunque ningún ensayo comparó directamente diferentes dosis. (20,21,22)

El metaanálisis más reciente mostró que la aspirina iniciada antes de las 16 semanas de gestación en dosis ≥ 100 mg / día reduce el riesgo de preeclampsia prematura en aproximadamente un 70%; mientras que otro meta análisis de datos de pacientes individuales informó una reducción más débil del 10 % y un efecto constante durante toda la gestación. La reducción más débil en el último metaanálisis podría explicarse por el hecho de que la mayoría de los estudios incluidos examinaron el uso de aspirina en dosis inferiores a 100 mg (21/23 ensayos) y comenzaron la profilaxis después de 16 semanas de gestación (20/23 ensayos). (23) Es probable que el efecto de la aspirina en la reducción de la incidencia de preeclampsia sea un continuo dependiente de la dosis, la edad gestacional y la adherencia. (10)

El estudio Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention (ASPREE) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que identificó pacientes con alto riesgo de preeclampsia a las 11-14 semanas de gestación utilizando la prueba de detección combinada FMF, y luego comparó la aspirina (150 mg al día a la hora de acostarse) con

placebo en los definidos como de alto riesgo, desde las 11-14 semanas hasta las 36 semanas de gestación. (24) Este ensayo histórico mostró una reducción significativa del 62% para la preeclampsia prematura. No hubo reducción en la incidencia de preeclampsia a término, pero esto puede deberse a un retraso en el inicio de la enfermedad que da como resultado un desplazamiento de la distribución hacia la derecha. (25,26,27). Cabe resaltar que a pesar de que en estudios antes mencionados la aspirina ha demostrado gran efectividad, en algunas revisiones sistemáticas se han mencionado efectos controversiales, de ocho estudios realizados en diferentes dosis de aspirina, cuatro informaron una reducción en la preeclampsia, ocurriendo en total para 1980 mujeres, mientras que otros cuatro estudios reportaron un efecto ineficaz de la aspirina en 4060 pacientes. (28)

Otros fármacos como la heparina y la dalteparina, muestran efectos prometedores en las mujeres que tienen un mayor riesgo de preeclampsia, pero a diferencia de los ensayos de aspirina, los estudios fueron demasiado pequeños para sacar conclusiones definitivas. (29)

En diversos estudios se encontró que el uso de intervenciones ha demostrado disminución del riesgo de desarrollar complicaciones pero aún es necesario investigar este tema para comprender mejor la patología de la enfermedad para desarrollar terapias dirigidas que pueden mejorar la enfermedad con un perfil de efectos secundarios limitado. (11,30)

Ácido fólico

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de enfermedad vascular coronaria (31,32). Los cambios vasculares y metabólicos mediados por homocisteína lo cuales se dan cuando se oxida está y a la vez se oxida, peróxido de hidrógeno y superóxido generando radicales libres que dañan las células endoteliales vasculares. y causa una serie de daños vasculares (33), se ha visto que estos procesos son similares a los asociados con la patología de la preeclampsia. La causa principal del aumento de homocisteína es el déficit de AF. Este está involucrado en proteínas. y metabolismo de las grasas y división y crecimiento celular del tubo neural fetal (34) . Los estudios han demostrado que

los niveles de homocisteína en suero materno aumentaron significativamente en un grupo de mujeres con preeclampsia (35,36). El efecto de la suplementación con ácido fólico en preeclampsia no ha sido bien establecidos. Recientemente, estudios han demostrado que el ácido fólico juega un papel importante papel en la facilitación del desarrollo placentario óptimo (37), función endotelial (38,39),y niveles séricos de homocisteína (40,41): Tres aspectos que se consideran cruciales en desarrollo del síndrome de hipertensión gestacional y preeclampsia

Ya sabiendo un poco más del mecanismo de acción del ácido fólico respecto a la patogenia de la preeclampsia, muchos investigadores se han planteado preguntas respecto a el efecto de la suplementación del mismo como quimioprevención de esta enfermedad. se encontró 4 metaanálisis en los cuales su objetivo principal era buscar el efecto del ácido fólico en la reducción de la incidencia de preeclampsia, 3 de estos concluyen en que es incierto el efecto(42,43,44) y uno de ellos abre la posibilidad de un buen resultado al administrar multivitamínico más ácido fólico(45).Se encontró ensayos clínicos donde buscan ver si las dosis altas de ácido fólico provocan un efecto favorable en la prevención de la preeclampsia,uno de los ensayos clínicos está a favor de las dosis altas después del 3 trimestre(46) y su asociación a la disminución de riesgo más sin embargo el otro no encontró un efecto favorable en las pacientes con alto riesgo de preeclampsia (47) y por último hay un ensayo clínico que no presenta una disminución de riesgo del 17% con significancia clínica con respecto al efecto de la suplementación de ácido fólico asociado a multivitamínicos en pacientes de 20 a 24 años. (48)

Calcio y Vitamina D

Diversos estudios han evaluado el rol que cumple el calcio y la Vitamina D en la prevención de la preeclampsia debido a que se ha logrado determinar que las mujeres en estado de gestación que desarrollan preeclampsia presentan déficit de estos micronutrientes. (49, 50, 51) El mecanismo por el cual se le atribuye al calcio su efecto protector contra la preeclampsia es que por una parte induce la actividad de la fosfolipasa A2 necesaria para producir ácido araquidónico y

además es un inductor de óxido nítrico sintetas, esta molécula vasoactiva es importante para mantener estable el tono vascular, sobre todo en pacientes expuestas a riesgo de desarrollar preeclampsia. Por otra parte el rol que cumple la vitamina D en la prevención de la preeclampsia es que actúa como un inmunomodulador de la invasión del trofoblasto a las arterias espiraladas siendo esto el eje de la tolerancia inmunológica maternofetal. (50)

Se ha demostrado que el consumo de calcio por menos de 18 semanas reduce en un 64% el riesgo de desarrollar preeclampsia en países en vías de desarrollo donde es más común que las mujeres gestantes presenten déficit de ingesta de calcio. (49,52,53,54) También la Organización Mundial de la Salud recomienda el suministro de calcio en mujeres gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia debido a que reduce el riesgo de su aparición hasta en un 45% (55).

Algunos estudios han evaluado si la efectividad del calcio para prevenir la preeclampsia depende de la dosis, encontrando que administrar dosis altas de calcio mayores a un gramo por día puede reducir el riesgo de desarrollar preeclampsia hasta en un 72%. (52,53,54) Por el contrario, un estudio realizado en Kenya concluyó que no hay una diferencia significativa en la disminución del riesgo de desarrollar preeclampsia si se administran dos dosis de 500 mg de calcio al día o tres dosis de 500 mg diarios, siendo esto una posible estrategia costo efectiva en países en vías de desarrollo donde los recursos sanitarios son limitados. (56)

Se ha evaluado el efecto de suplementar calcio más vitamina D en las gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia encontrando que suministrar calcio más vitamina D reduce en un 76% el riesgo de desarrollar preeclampsia, esto gracias a que la vitamina D modula la invasión del trofoblasto a las arterias espiraladas. (57,58)

Otros

Actualmente se ha aumentado la investigación en identificar nuevos fármacos en prevención de la preeclampsia, diferentes a lo habitual (59). La pravastatina ha sido la más estudiada y hay una evidencia significativa preclínica y en la fase temprana sugiriendo actividad terapéutica. La

administración in vivo en el tejido placentario promovía vías antioxidantes y un perfil angiogénico favorable al disminuir la secreción de la tirosin kinasa similar al fms soluble (sFlt-1) y de la endoglina soluble. También se evidenció el rescate de la disfunción endotelial, lo cual sugiere un efecto beneficioso en la enfermedad placentaria y vascular. (60, 61)

En uno de ese estudio se realizó la intervención de administración de 10 mg diario de pravastatina o placebo (entre las 12-16 semanas de gestación) que fueron administradas a 20 paciente con antecedente de preeclampsia y de los cuales cuatro de 10 pacientes que recibieron placebo desarrollaron preeclampsia, sin embargo ninguno de lo que recibió pravastatina desarrolló preeclampsia (59). En la actualidad están en progreso varios ensayos clínicos los cuales dan posibilidades de responder si la pravastatina previene la preeclampsia.

Otro tratamiento de igual manera se está investigando como lo es el esomeprazol, metformina, sulfasalazina, el folato, los donantes del óxido nítrico (como la L-Arginina), aféresis, la antitrombina III recombinante, digoxina y antioxidantes como la melatonina. Estudios preclínicos recientes han propuesto nuevas estrategias dirigidas moleculares como anticuerpos neutralizantes o tecnologías dirigidas a interferencias cortas del ARN como la tirosin kinasa similar al fms soluble (sFlt-1) o el angiotensinógeno. (59)

CONCLUSIÓN

La preeclampsia es una de las causas con mayor mortalidad global, motivo por el cual varias estrategias enfocadas a la prevención de la misma han sido propuestas, una de ellas es la terapéutica farmacológica. La administración baja de aspirina y de otros agentes antiplaquetarios han demostrado en el momento la mayor efectividad para prevenir la preeclampsia. Sin embargo, se ha propuesto la actividad de otros micronutrientes como los son el ácido fólico y el calcio los cuales sugieren más estudios para definir dicho efecto. Finalmente se propone el efecto de otros agentes como los son las estatinas, los inhibidores de la bomba de protones, la metformina y los agentes biológicos, en donde ensayos clínicos en proceso están

buscando su efectividad no sólo en el tratamiento y mejoras de las complicaciones de la preeclampsia, sino también en su prevención.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. [Internet]. [Citado 23 de febrero de 2020]. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2013/11000/Hypertension_in_Pregnancy__Executive_Summary.36.aspx
2. Boletín epidemiológico. Morbilidad materna extrema. [Internet]. [Citado 23 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019%20Bolet%C3%ADn%20Epidemiol%C3%B3gico%20semana%2023.pdf>
3. Herrera, K. Preeclampsia. Revista Médica Sinergia. [Internet]. (2018). [Citado 23 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2018/rms183b.pdf>
4. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2014 [citado 7 jul. 2020];16(3):395. doi: 10.1007/s11883-013-0395-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24477794>
5. Kenny Alexandra Rodríguez M. ,Rodrigo Calero O,El síndrome preeclampsia-eclampsia. Revista colombiana de obstetricia y ginecología [Internet] 1993 [citado 10 de enero 2021].Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/859/1014>
6. Beltrán-Chaparro LV, Benavides P, López-Rios JA, Onatra-Herrera W. Estados hipertensivos en el embarazo: revisión. rev.udca actual.divulg.cient. [Internet]. 2014 [citado 9 jul. 2017];17(2):311-23. ISSN 0123-4226. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rudca/v17n2/v17n2a02.pdf>
7. Romero-Cardiel D, Orós-López P, Vigil de Gracia E, Fabre-González M. Estados hipertensivos del embarazo[Internet],elsevier españa,2018[citado 8 de noviembre del 2020],Diponible en <https://www-clinicalkey-es.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/#!/content/book/3-s2.0-B978849113122900027X?scrollTo=%233-s2.0-B978849113122900027X-f27-02-9788491131229>
8. Roberts J.M,Objective evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia. Am J Kidney Dis 1999; 33: 992-997
9. omplications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians:A systematic review and meta-analysis. Hypertension in Pregnancy. [Internet]. 2016. [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27315190/>
10. Wertaschnigg D, Reddy M, Ben W, Costa F, Rolnik D. Evidence-Based Prevention of Preeclampsia: Commonly Asked Questions in Clinical Practice [Internet]. (2019). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699262/>
11. Marwan M, Kara M. Rood K, Douglas K, Maged M. Costantine. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. Current Hypertension Reports. [Internet]. 2020. [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-1026-8>
12. Rolnik L, Kypros H, Liona C .Prevention of preeclampsia with aspirin [Internet]. (2020). [Citado 08 de julio de 2021].Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30873-5/fulltext#%20](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30873-5/fulltext#%20)
13. Wat M, Audette J, Kingdom M. Molecular actions of heparin and their implications in preventing pre-eclampsia [Internet]. (2018). [Citado 08 de julio de 2021].Disponible en : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14191>
14. Jolanta H, Izabela B, Gerard K, Laura D, Hubert S, Korneli J, Elżbieta U. Aspirin and its pleiotropic application. Science Direct. [Internet]. (2019). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299919307149>
15. Karp L, Jean M .The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications . [Internet]. (2018). [Citado 04 de junio de 2021].Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566668/>
16. Claire M, Zarrin A, Elisabeth P. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage. Pubmed. [Internet]. (2018). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31633823/>
17. Tessa S. Bergeron D, Carpentier C, Baha S, Affette MB, Emmanuel B. Prevention of Preeclampsia with Aspirin in Multiple Gestations: A Systematic Review and Meta-analysis. PubMed. [Internet]. (2016). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731178/>
18. Wei Gua, Jing Lina, Yan-Yan Houa, Nan Lina, Meng-Fan Songa, Wei-Jian Zenga, Jing Shanga, He-Feng Huang. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China. ELSEVIER. [Internet]. (2020). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217429/>
19. J. L. Browne & K. Klipstein-Grobusch & A. Franx & D. E. Grobbee. Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Novel Application of the Polypill Concept. Curr Cardiol Rep. [Internet]. (2016). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209297/>
20. J Jackson R ,Gregg R.Updates on the Recognition, Prevention and Management of Hypertension in Pregnancy. [Internet]. (2017). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499532/>
21. S. ROBERGE*, S. DEMERS; K. H. NICOLAIDES; M. BUREAU; S. COT^ EŞ and E. BUJOLD. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. PubMed. [Internet]. (2021). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481090/>
22. Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, Galai N, Townsend JM, Lynch AM, Leshner LL, Faraggi D, Zarek S, Schisterman EF. Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses.[Internet]. (2016). [Citado 04 de marzo de 2021].

- Disponibile en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805457/>
23. P. J. Correa, Y. Palmeiro, M. J. Soto, C. Ugarte & S. E. Illanes. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. Taylor & Francis Online. [Internet]. (2016). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10641955.2016.1181180>
 24. Piya Chem Saithong, Diana Cuenca-Gomez, María N. Plana, María M. Gil, Liona C. Poon. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia?. PubMed. [Internet]. (2019). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494125/>
 25. Rolnik D. L., Wright D., Poon L. C., et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. [Internet]. (2017). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1713798>
 26. Katsi V, Kanellopoulou T, Makris T, Nihoyannopoulos P, Nomikou E, Tousoulis D. Aspirin vs Heparin for the Prevention of Preeclampsia [Internet]. (2020). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27251704/>
 27. Karla L, Sarah O, Jerome Y. Treatment and Prevention of Hypertensive Disorders During Pregnancy. [Internet]. (2017). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010554/>
 28. Fatemeh Alsadat Rahnamaei a Mahta Abbasi Fashami a Fatemeh Abdi b, Mahmoud Abbasi. Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review. [Internet]. [Citado 04 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455920300024>
 29. Ben WJ Mol, Claire T, Roberts, Thangaratinam S, Laura A Magee, Christianne JM de Groot, Justus H. Pre-eclampsia [Internet]. (2015). [Citado 04 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/clinical/diseases/pre-eclampsia>
 30. Rachel G. Sinkey & Ashley N. Battarbee & Natalie A. Bello & Christopher W. Ives & Suzanne Oparil & Alan T. N. Tita. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. Current Hypertension Reports. [Internet]. (2020). [Citado 18 de julio de 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11906-020-01082-w>
 31. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocisteína y aterosclerosis coronaria. J Am Coll Cardiol. 1996;27(3):517–527.
 32. Cacciapuoti F. Hiperhomocisteinemia: ¿un factor de riesgo novedoso o un poderoso marcador de enfermedades cardiovasculares? Incertidumbres patogénicas y terapéuticas. J Trombólisis del trombo. 2011;32(1):82–88.
 33. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. Int J Mol Sci. 2019;20(4):868. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20040868>
 34. Yan J, Liu Y, Cao L, Zheng Y, Li W, Huang G. Association between duration of folic acid supplementation during pregnancy and risk of postpartum depression. Nutrients. 2017;9(11):1206. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9111206>
 35. Kahramaner Z, Sutcuoglu S, Cicek E, et al. Niveles de homocisteína y su asociación con hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros de madres preeclámpticas. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(18):1833–1837.
 36. Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, Kalogiannidis I, Makedos A, et al. Niveles séricos de homocisteína, ácido fólico y B12 en el embarazo complicado con preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2007;275(2):121–124.
 37. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, Broughton Pipkin F. Posibles funciones del ácido fólico en la regulación de la invasión del trofoblasto y el desarrollo placentario en el embarazo humano temprano normal. Biol Reprod. 2011;84(6):1148–1153.
 38. Van Oostrom O, de Kleijn DP, Fledderus JO, et al. La suplementación con ácido fólico normaliza la transcripción de las células progenitoras endoteliales en pacientes con diabetes tipo 1: un estudio piloto de casos y controles. Cardiovasc Diabetol. 2009;8:47.
 39. Título LM, Ur E, Giddens K, McQueen MJ, Nassar BA. El ácido fólico mejora la disfunción endotelial en la diabetes tipo 2, un efecto independiente de la disminución de la homocisteína. Vasc Med. 2006;11(2):101–109.
 40. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. El efecto de la fortificación con ácido fólico sobre las concentraciones plasmáticas de folato y homocisteína total. N Engl J Med. 1999;340(19):1449–1454.
 41. Scorsatto M, Uehara SK, Luiz RR, de Oliveira GM, Rosa G. Fortificación de harinas con ácido fólico reduce los niveles de homocisteína en mujeres brasileñas. Nutr Res. 2011;31(12):889–895.
 42. Hua X, Zhang J, Guo Y, Shen M, Gaudet L, Janoudi G, Walker M, Wen SW. Efecto de la suplementación con ácido fólico durante el embarazo sobre hipertensión gestacional/preeclampsia: una revisión sistemática y meta-análisis. Hypertens Pregnancy. 2016. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1183673>
 43. Hua X, Zhang J, Guo Y, Shen M, Gaudet L, Janoudi G, Walker M, Wen SW. Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. Taylor & Francis Online. 2016 [citado 20 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10641955.2016.1183673>
 44. Bulloch RE, Lovell AL, Jordan VM, McCowan LM, Thompson JM, Wall CR. Maternal folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. PubMed. 2018 [citado 15 de febrero 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29882975/>
 45. Yang X, Chen H, Du Y, Wang S, Wang Z. Periconceptional folic acid fortification for the risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective studies. Matern Child Nutr. 2018 [citado 10 de febrero 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26260406/>
 46. Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant

- women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens.* 2020 [citado 9 de febrero 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987769/>
47. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W. Effect of high-dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double-blind, phase III, randomized controlled, international, multicentre trial. *BMJ.* 2018 [citado 9 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3478>
48. Liu C, Liu C, Wang Q, Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Medicina Materno-Fetal.* 2018 [citado 9 de febrero 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978414/>
49. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(10):1141. Disponible en: www.mdpi.com/journal/nutrients DOI:10.3390/nu9101141
50. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol.* 2019 [citado 5 de marzo 2021]. Disponible en: www.frontiersin.org DOI: 10.3389/fimmu.2019.02739
51. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, et al. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17:231. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1408-3>
52. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane.* 2018 [citado 5 de marzo 2021]. Disponible en: www.cochranelibrary.com DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub5
53. Hofmeyr GJ, Manyame S. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, or food fortification with calcium, for preventing hypertensive disorders of pregnancy (Review). *Cochrane.* 2017 [citado 5 de marzo 2021]. Disponible en: www.cochranelibrary.com DOI: 10.1002/14651858.CD011192.pub2
54. Sun X, Li H, He X, Li M, Yan P, Xun Y, Lu C, Yang K, Zhang X. The association between calcium supplement and preeclampsia and gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Pregnancy.* 2019 [citado 5 de marzo 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1593445>
55. Organización Mundial de la Salud (OMS). Recommendation: calcium supplementation during pregnancy for prevention of pre-eclampsia and its complications. WHO. 2018 [citado 5 de marzo 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277235>
56. Omotayo MO, Dickin KL, Pelletier DL, Mwanga EO, Kungu JK, Stoltzfus RJ. A Simplified Regimen Compared with WHO Guidelines Decreases Antenatal Calcium Supplement Intake for Prevention of Preeclampsia in a Cluster-Randomized Noninferiority Trial in Rural Kenya. *J Nutr.* 2017;147(10):1986–91. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/jn.117.251926>
57. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 [citado 5 de marzo 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.008>
58. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *Cochrane.* 2019 [citado 5 de marzo 2021]. Disponible en: www.cochranelibrary.com DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4
59. Brownfoot F, Hannan N, Binder N, et al. Effects of pravastatin on human placenta, endothelium, and women with severe preeclampsia. *Hypertension.* 2015;66:687–97.
60. De Alwis N, Beard S, Mangwiro YT, et al. Pravastatin as the statin of choice for reducing preeclampsia-associated endothelial dysfunction. *Pregnancy Hypertens.* 2020;20:83–91.
61. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, 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.e1-20.
62. De Campos MP, Araneta MR, Macera CA, Alcaraz JE, Moore TR, Chambers CD. Folic acid supplement use and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Women Birth.* 2017 [citado 23 de marzo 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2017.02.006>
63. Briceño C, Briceño L. Aspirina, calcio y prevención de preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009 [citado 7 de marzo 2020]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000400008

Contribuciones:

Cristhian Felipe Barrera-Guzmán: Conceptualización, Investigación, Metodología, Administración de Proyectos, Recursos, Redacción–borrador original, Redacción–revisión y edición, Aprobación de la versión final. **Eileen Melissa Guzmán-Villanueva:** Conceptualización, Investigación, Metodología, Administración de Proyectos, Recursos, Redacción–borrador original, Redacción–revisión y edición, Aprobación de la versión final. **Ingrid Nathalia López-Quisobony:** Conceptualización, Investigación, Metodología, Administración de Proyectos, Recursos, Redacción–borrador original, Redacción–revisión y edición, Aprobación de la versión final. **Juan Camilo Parra-Urquijo:** Conceptualización, Metodología, Supervisión, Redacción–borrador original, Redacción–revisión y edición.