

## Prevención de la preeclampsia. Desde la dieta hasta la aspirina: revisión de la literatura

### Prevention of preeclampsia. From diet to aspirin: review of the literature

Natalia A. Torres-Valencia<sup>1,2</sup> y Saulo Molina-Giraldo<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, División de Medicina Materno Fetal, Unidad de Terapia, Cirugía Fetal y Fetoscopia, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; <sup>2</sup>Fetal Therapy and Surgery Research Network, FetoNetwork Colombia; <sup>3</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

#### Resumen

**Introducción y objetivo:** Explorar las estrategias de prevención de la preeclampsia que se han propuesto a lo largo de la historia. **Método:** Revisión narrativa de la literatura sobre la evidencia científica histórica disponible entre 2016 y 2023 acerca de la aspirina y otras estrategias de prevención de la preeclampsia, en bases de datos bibliográficas computarizadas de estudios publicados en revistas indexadas. **Resultados:** Varios estudios confirman la efectividad de la aspirina para prevenir la preeclampsia en población de alto riesgo, siendo un medicamento con bajo riesgo de complicaciones, con mayor evidencia de efectividad si se inicia antes de las 16 semanas de gestación y con un aparente efecto dependiente de la dosis. Intervenciones como la disminución del consumo de sal, el reposo en cama, la suplementación con ácidos grasos, antioxidantes, L-arginina, zinc o magnesio, y el uso de diuréticos o de inhibidores de la bomba de protones, no han mostrado su utilidad en la prevención de la preeclampsia. **Conclusiones:** La aspirina a dosis baja es un medicamento seguro en el embarazo y efectivo para prevenir la preeclampsia en población de alto riesgo. Es la estrategia de prevención más ampliamente estudiada a lo largo de la historia para la disfunción endotelial durante la gestación.

**Palabras clave:** Preeclampsia. Prevención primaria. Aspirina. Embarazo de alto riesgo.

#### Abstract

**Introduction and objective:** To explore the different prevention strategies for preeclampsia that have been proposed throughout the history. **Method:** A narrative review of the historical, scientific evidence available between 2016 and 2021 on aspirin and other preeclampsia prevention strategies in computerized bibliographic databases of studies published in indexed journals. **Results:** Several studies confirm the effectiveness of aspirin to prevent preterm preeclampsia in high-risk populations, considering this as a safe drug with low risk of complications, with greater evidence of effectiveness when started before 16 weeks of gestation and apparently with a dose-dependent effect. Interventions such as reducing salt intake, bed rest, supplementation with fatty acids, antioxidants, L-arginine, zinc, magnesium, the use of diuretics or proton pump inhibitors have not shown its usefulness in the prevention of high risk preeclampsia patients. **Conclusions:** Low-dose aspirin is a safe drug in pregnancy and is effective to prevent preeclampsia in high-risk populations. Is the most widely studied throughout history prevention strategy for endothelial dysfunction during pregnancy.

**Keywords:** Pre-eclampsia. Primary prevention. Aspirin. High-risk pregnancy.

#### \*Correspondencia:

Saulo Molina-Giraldo  
E-mail: saulo.molina@urosario.edu.co  
0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 16-10-2023  
Fecha de aceptación: 30-01-2024  
DOI: 10.24875/RECHOG.23000128

Disponible en internet: 27-05-2024  
Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(2):109-115  
[www.rechog.com](http://www.rechog.com)

## Introducción

La preeclampsia es una enfermedad mediada por la placenta que causa un trastorno sistémico inflamatorio asociado a lesión endotelial. Ocurre en el 2-8% de todos los embarazos y es la causa más importante de mortalidad materna en los países industrializados, correspondiendo al 16% de estas muertes y a más del 25% de las mismas en Latinoamérica y el Caribe<sup>1</sup>. También se asocia con el doble de riesgo de muerte intrauterina y 80 veces más riesgo de parto pretérmino iatrogénico, mayores tasas de bajo peso al nacer, morbilidad asociada a la prematuridad y duplicación del riesgo de mortalidad neonatal<sup>2</sup>. A pesar de los esfuerzos para su disminución, la prevalencia de la preeclampsia ha permanecido sin cambios en las últimas décadas, y dado que no se cuenta con un tratamiento curativo diferente de la finalización de la gestación, existe la necesidad de predecir y prevenir la enfermedad.

La predicción de la preeclampsia se ha basado en la estratificación del riesgo y la posterior intervención a las pacientes seleccionadas con métodos de prevención, que incluyen cambios en el estilo de vida, medidas nutricionales o estrategias farmacológicas, siendo la aspirina la intervención más ampliamente estudiada desde la década de 1970<sup>3</sup>.

El conocimiento aún en desarrollo de las bases fisiopatológicas de la preeclampsia ha permitido proponer diferentes estrategias de prevención con el objetivo de reducir la extensión de la disfunción celular endotelial o de reducir las consecuencias de esta en etapas incipientes, y así lograr un impacto final sobre las cifras de morbilidad y mortalidad materno-perinatal.

Esta revisión tiene como objetivo explorar las diferentes estrategias de prevención de la preeclampsia que se han propuesto a lo largo del tiempo, y servir al lector como herramienta adecuada para la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica.

## Método

Se realizó una revisión narrativa de la literatura basada en la evidencia científica disponible de la aspirina y de las otras estrategias de prevención de la preeclampsia entre 2016 y 2023. La búsqueda incluyó: a) bases de datos bibliográficas computarizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Índice Médico Español y Cochrane Library); b) artículos de revisión y metaanálisis; c) artículos originales con publicaciones completas en publicaciones primarias, y d) búsquedas

manuales a partir de las citas bibliográficas de los artículos originales. Los criterios de inclusión fueron ser artículos disponibles en versión *online* de manera completa y estar publicados en inglés o en español.

## Resultados

Se encontraron 143 títulos, de los cuales se tuvo acceso a 129 y de estos se seleccionaron 101 de acuerdo con la pertinencia del tema de revisión a tratar. Se realizó una segunda selección analizando los resúmenes por dos autores de manera manual y, al excluir los artículos duplicados, finalmente quedaron 39 artículos para el análisis. La bibliografía contiene, además, los artículos clásicos y los de búsqueda manual para contextualización específicamente de las medidas preventivas inicialmente propuestas en la historia.

## Historia de la prevención de la preeclampsia

Si bien no está por completo entendida la fisiopatología de la preeclampsia, se cree que es una combinación multifactorial de condiciones genéticas, ambientales y de placentación alterada. El desarrollo normal de la placenta involucra la transformación del lecho vascular pélvico materno de alta resistencia a un circuito de baja resistencia, con aumento de la tensión de oxígeno<sup>4</sup>; proceso que se encuentra limitado en la preeclampsia, y además con aumento de la apoptosis del trofoblasto, por lo que la invasión de este termina siendo menos extensa<sup>4</sup>. Estas vías desembocan en episodios de isquemia-reperfusión del flujo uteroplacentario, liberación de mediadores inflamatorios y de agentes angiogénicos como sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*) y microfragmentos de sincitiotrofoblasto a la circulación materna, así como una generación excesiva de especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo que contribuyen a la lesión endotelial<sup>5</sup>.

Se han reportado diferentes estrategias para la prevención de la preeclampsia, y aunque inicialmente se utilizaron métodos empíricos para corregir anomalías teóricas de desbalances bioquímicos o deficiencias dietarias, como la disminución del consumo de sal<sup>6</sup>, la suplementación con ácidos grasos<sup>7</sup>, antioxidantes<sup>8</sup>, zinc o magnesio<sup>9</sup>, y el reposo en cama<sup>10</sup>, estos no lograron demostrar un beneficio real. Posteriormente, basándose en los descubrimientos de procesos más complejos y concretos de la fisiopatología de la enfermedad, se incluyeron diferentes intervenciones farmacológicas.

## L-Arginina

El óxido nítrico endotelial, potente vasodilatador, utiliza la L-arginina circulante como sustrato<sup>11</sup>. La L-arginina se ha asociado con una reducción de la preeclampsia en comparación con placebo en mujeres de alto riesgo (riesgo relativo [RR]: 0,34; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,21-0,55), pero en estudios con regular calidad metodológica<sup>12</sup>. Una revisión sistemática de la literatura realizada en 2018 con respecto al uso de antioxidantes, incluyendo L-arginina, no demostró efectos beneficiosos para la prevención de la preeclampsia con el uso de ninguno de ellos (RR: 0,89; IC95%: 0,79-1,02; p = 0,09)<sup>8</sup>.

## Diuréticos

En 1985, una revisión no sistemática de ensayos aleatorizados de diuréticos durante el embarazo mostró evidencia de prevención de la preeclampsia<sup>13</sup>, pero esta aparente prevención podría deberse únicamente al efecto de los diuréticos en la disminución de la presión arterial, y no ser un efecto verdadero sobre la incidencia de preeclampsia, como mostró más adelante una revisión sistemática de la literatura (RR: 0,68; IC95%: 0,45-1,03)<sup>14</sup>.

## Esomeprazol

Estudios preclínicos han mostrado que el esomeprazol puede inhibir la producción de sFlt-1 y sEng (endoglina soluble)<sup>15</sup>. Sin embargo, en un estudio aleatorizado controlado en mujeres diagnosticadas con preeclampsia temprana, el uso de 40 mg de esomeprazol diario no prolongó el embarazo y no se asoció con una reducción de los niveles de sFlt-1<sup>16</sup>.

## Calcio

En 1988 se reportó una asociación inversa entre la ingesta de calcio y la presión arterial materna<sup>17</sup>, efecto aparentemente mediado por alteraciones en la actividad de la renina plasmática y la hormona paratiroidea<sup>17</sup>. En una revisión Cochrane, la suplementación con calcio se asoció con una reducción de la hipertensión gestacional (RR: 0,65; IC95%: 0,53-0,81) y de la preeclampsia (RR: 0,45; IC95%: 0,31-0,65) solo en pacientes con alto riesgo de preeclampsia y con bajo consumo de calcio en la dieta<sup>18</sup>, por lo que no se recomienda el uso de suplementos de calcio para la prevención de la preeclampsia de forma universal, sino dirigida.

## Metformina

Se ha sugerido que la metformina puede prevenir la preeclampsia al mejorar la función cardiovascular y la sensibilidad a la insulina, y limitar la ganancia de peso durante la gestación, además, por un efecto sobre la reducción de sFlt-1 y sEng<sup>19</sup>. Un ensayo que comparó la metformina con placebo en mujeres embarazadas obesas sin diabetes mostró una reducción del 75% en la incidencia de preeclampsia<sup>20</sup>. Por el contrario, un metaanálisis más reciente no mostró ningún beneficio en la reducción de la aparición de preeclampsia (RR: 0,86; IC95%: 0,33-2,26)<sup>21</sup>.

## Heparina de bajo peso molecular

Se han observado lesiones tromboticas en la placenta de mujeres con preeclampsia, lo que hace pensar en un posible papel profiláctico de los agentes antitrombóticos para prevenirla. Un metaanálisis realizado en 2020 encontró una reducción significativa del riesgo de preeclampsia en mujeres de alto riesgo al iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular antes de las 16 semanas de gestación, en adición al manejo estándar con aspirina (*odds ratio* [OR]: 0,62; IC95%: 0,41-0,95; p = 0,030); sin embargo, sus autores indican una alta heterogeneidad clínica y estadística que no permite generar recomendaciones de peso al respecto<sup>22</sup>.

## Estatinas

Los modelos animales muestran que las estatinas pueden aumentar la producción de PIGF e inhibir la producción de sFlt-1<sup>23</sup>. También se ha demostrado que la pravastatina estimula la invasión del trofoblasto y mejora el flujo sanguíneo placentario, actuando como agente antiinflamatorio y antioxidante, protegiendo el endometrio, además de disminuir la producción de tromboxano A2 e inhibir la adhesión plaquetaria<sup>24</sup>. En 2018 se publicó una revisión sistemática de la literatura que incluyó 24 estudios, aunque con regular calidad, que mostró un posible papel beneficioso de las estatinas en la prevención de la preeclampsia grave<sup>24</sup>.

## Aspirina

La aspirina (ácido acetilsalicílico) es el prototipo de antiinflamatorio no esteroideo y pertenece a la familia de los salicilatos. Su mecanismo de acción es por medio de una inactivación irreversible de la ciclooxigenasa (COX), enzima clave en la producción de prostanoideos<sup>25</sup>.

La aspirina inhibe de manera más selectiva la COX-1 con dosis por debajo de 300 mg, siendo esta la encargada de regular los niveles basales de prostaglandinas y prostaciclina que promueven la vasodilatación e inhiben la agregación plaquetaria<sup>25</sup>. En la prevención de la preeclampsia se cree que mejora el proceso de placentación, inhibe la agregación plaquetaria y genera un efecto de estabilización endotelial asociado a su efecto antiinflamatorio<sup>3</sup>; además de interferir con la producción de citocinas trofoblásticas, aumentar la producción trofoblástica de PIGF y disminuir los marcadores de apoptosis del trofoblasto<sup>26</sup>.

### INDICACIONES EN LA PACIENTE OBSTÉTRICA

Se ha sugerido la selección de pacientes basada en la estratificación del riesgo por la historia clínica<sup>27,28</sup>, pero con tasas de detección del 30,4% de todas las pacientes con preeclampsia y del 40,8% de aquellas con preeclampsia de inicio temprano<sup>29</sup>. Por otro lado, un algoritmo que incluye características maternas y de la historia clínica materna asociado al valor del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, la presión arterial media materna y los niveles de PAPP-A y PIGF entre las 11 y 13 semanas, permite identificar el 75% de las pacientes con preeclampsia pretérmino y el 90% de las pacientes con preeclampsia de inicio antes de las 34 semanas con un 10% de falsos positivos<sup>29</sup>. Sin embargo, es un método costoso y requiere recursos que no es posible generalizar para países de bajos ingresos.

En respuesta a los resultados conflictivos previos de la aspirina en la prevención de la preeclampsia, en 2017 se publicó el estudio ASPRE (*The Aspirin for Evidence-based Preeclampsia Prevention Trial*), el cual aleatorizó mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia para recibir 150 mg/día de aspirina o placebo, y encontró una disminución del 60% en la incidencia de preeclampsia pretérmino en el grupo de intervención (OR: 0,38; IC95%: 0,20-0,74). El análisis de subgrupos encontró que el beneficio era significativo en las mujeres nulíparas (OR: 0,27; IC95%: 0,11-0,64) o sin antecedente de preeclampsia (OR: 0,79; IC95%: 0,22-2,90), pero no hubo disminución significativa en la preeclampsia a término<sup>30</sup>. Algunos autores plantean que los resultados del estudio ASPRE se deben a que la acción de la aspirina es retrasar la aparición de la preeclampsia<sup>31</sup>. De acuerdo con el estudio ASPRE, el número de pacientes con alto riesgo para preeclampsia necesario a tratar con aspirina es 38 para prevenir un caso de preeclampsia pretérmino y 69 para prevenir un caso de preeclampsia a término<sup>32</sup>.

Posteriormente, varias revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis han reproducido los resultados favorables del uso de aspirina en este contexto con una reducción significativa del riesgo de preeclampsia, como los de Henderson et al.<sup>33</sup> (RR: 0,85; IC95%: 0,75-0,95), Choi y Shin<sup>34</sup> (RR: 0,76; IC95%: 0,64-0,90; p = 0,001), y Van Doorn et al.<sup>35</sup> (RR: 0,38; IC95%: 0,20-0,72; p = 0,011).

Algunos autores han sugerido el uso universal de aspirina para reducir el riesgo de preeclampsia pretérmino, dado su alto perfil de seguridad y bajo costo, evitando así el paso por un tamizaje, pero su posible beneficio debe ser balanceado con los potenciales riesgos, sobre todo los hemorrágicos<sup>3</sup>. Esta estrategia no ha sido estudiada de manera adecuada en estudios aleatorizados y se estima que el número necesario a tratar en población general es de aproximadamente 500<sup>27</sup>.

### CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones para el uso de aspirina son la historia de alergia o hipersensibilidad a la aspirina, a otros salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroideos, por el riesgo de sensibilidad cruzada, pero se proponen protocolos de desensibilización al ácido acetilsalicílico en estas mujeres<sup>36</sup>. Otras contraindicaciones son pólipos nasales, asma y antecedente de broncoespasmo inducido por aspirina<sup>36</sup>. Dentro de las contraindicaciones relativas se incluyen la historia de sangrado gastrointestinal o de úlcera péptica activa, otras fuentes de sangrado gastrointestinal o genitourinario, y disfunción hepática grave<sup>27</sup>.

### MOMENTO DE INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN

Dada la fisiopatología descrita para la disfunción endotelial durante la gestación, la aspirina debería iniciarse tempranamente para así permitir la adecuada placentación. Bujold et al.<sup>37</sup> encontraron que el inicio de la aspirina a las 16 semanas de gestación o antes se asocia a una reducción significativa de la incidencia de preeclampsia (RR: 0,47; IC95%: 0,34-0,65) y de restricción de crecimiento fetal (RCF) (RR: 0,44; IC95%: 0,30-0,65). Este metaanálisis posteriormente fue criticado porque utilizó datos agregados e incluyó algunos pequeños estudios heterogéneos, y además el subgrupo que recibió la aspirina antes de las 16 semanas tenía un perfil de riesgo más alto, lo que pudo sobreestimar el efecto de la aspirina en estas pacientes<sup>38</sup>. Más adelante, Choi y Shin<sup>34</sup> reportaron, en un análisis secundario de su metaanálisis, que el inicio temprano de la aspirina (antes de las 20 semanas) sí se asociaba

significativamente con un aumento de la efectividad para prevenir la preeclampsia (RR: 0,76; IC95%: 0,64-0,90;  $p = 0,001$ ). Hasta el momento aún no está claro el efecto del inicio de la aspirina antes de las 12 semanas, pero se considera que las mujeres que venían tomando por indicación médica dosis bajas de aspirina, una vez que se establece el embarazo, pueden continuar su uso<sup>31</sup>.

Con respecto al momento de la finalización de la ingesta, no está claro, pero la guía de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de 2019 recomienda suspenderla a las 37 semanas o 2 semanas antes del parto planeado<sup>39</sup>. No obstante, el momento de la suspensión del fármaco no se ha asociado con sangrado materno ni fetal excesivo, y tampoco es una contraindicación para analgesia neuroaxial<sup>27</sup>. Otros autores especulan que la aspirina se podría suspender al finalizar la placentación<sup>31</sup>.

### DOSIFICACIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Las recomendaciones varían entre 60 y 150 mg/día<sup>3,31,40</sup>. El metaanálisis realizado por Roberge et al.<sup>41</sup> mostró que la aspirina en dosis de 100 mg era significativamente más efectiva que en dosis de 60 mg para reducir la preeclampsia (RR: 0,48, IC95%: 0,31-0,74 vs. RR: 0,93, IC95%: 0,74-1,15;  $p < 0,001$ ), por lo que plantean dentro de sus conclusiones que la aspirina tiene un efecto dependiente de la dosis para la prevención de la preeclampsia, con un efecto maximizado con dosis por encima de 100 mg al día. Algunas hipótesis han sugerido que este efecto puede ser por la resistencia a la aspirina o por un índice de masa corporal aumentado<sup>31,33</sup>. En cambio, el metaanálisis más reciente de Henderson et al.<sup>33</sup>, realizado en 2021, no mostró asociación significativa entre la dosis (50 a 150 mg/día) y la efectividad en la prevención de la preeclampsia en pacientes de alto riesgo, pero hay que tener en cuenta que solo incluyeron dos estudios que implementaron la dosis de 150 mg/día.

Un estudio de la farmacocinética del ácido salicílico mostró hasta un 40% de reducción del metabolito del medicamento en pacientes embarazadas en comparación con no embarazadas<sup>42</sup>, y que hasta el 30% de las embarazadas no responden con dosis de 81 mg, lo que se puede mejorar con dosis más altas en la mayoría de los casos<sup>30</sup>. Además, se prefiere su administración en la noche basándose en un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego que incluyó 350 mujeres de alto riesgo con administración de aspirina en diferentes momentos del día, el cual mostró una mejor regulación de la presión arterial ambulatoria cuando se administraba por la noche<sup>43</sup>.

### SEGURIDAD EN EL EMBARAZO

Las preocupaciones sobre la madre y el neonato radican en la posibilidad teórica de sangrado por alteración de la función plaquetaria, pero grandes metaanálisis en población de alto riesgo no han reportado un aumento de las hemorragias neonatales ni de las hemorragias obstétricas posparto<sup>44</sup>. No obstante, un metaanálisis sugiere que hay un riesgo significativamente aumentado de desprendimiento de placenta con dosis mayores de 100 mg al día, cuando el tratamiento se inicia después de las 16 semanas, si se compara con aquellas que iniciaron el tratamiento antes de este momento<sup>45</sup>.

Varios estudios sobre el uso de aspirina en pacientes gestantes no han encontrado asociación con un aumento del riesgo de anomalías congénitas ni con un cierre prematuro del conducto arterioso<sup>46</sup>.

### Discusión

La preeclampsia es una enfermedad mediada por la placenta con una alta tasa de morbimortalidad materno-perinatal, y que al momento cuenta como único tratamiento curativo con la finalización de la gestación<sup>1</sup>. Esto ha generado el interés por intervenciones enfocadas en la predicción y la prevención de la enfermedad, dentro de las que se han incluido numerosas estrategias desde la década de 1950, como cambios en el estilo de vida, medidas nutricionales y tratamientos farmacológicos, siendo la aspirina la intervención más ampliamente estudiada a lo largo de la historia<sup>3</sup>.

Nuestra revisión muestra la evidencia de varios estudios que han confirmado la efectividad de la aspirina a dosis bajas para prevenir la preeclampsia pretérmino en población de alto riesgo. Se la considera un fármaco seguro y con riesgo bajo de complicaciones maternas y fetales, con mayor evidencia de efectividad si se inicia antes de las 16 semanas de gestación y aparentemente con un efecto dependiente de la dosis.

Otras intervenciones, como la disminución del consumo de sal en la dieta, el reposo en cama, la suplementación con ácidos grasos, antioxidantes, zinc, magnesio o L-arginina, y el uso de diuréticos o de inhibidores de la bomba de protones, no han mostrado su utilidad en el escenario de la prevención de la preeclampsia en pacientes de alto riesgo para su desarrollo. Sin embargo, llama la atención que los estudios documentan que la suplementación con calcio tiene una aparente utilidad en poblaciones con baja ingesta de este en la dieta, y nuevas estrategias de prevención,

como el uso de heparina de bajo peso molecular, metformina o pravastatina, han mostrado algunos resultados promisorios.

En contraste con lo encontrado por nosotros, la revisión sistemática realizada por Rahnamaei et al.<sup>47</sup> halló que el uso de aspirina tuvo resultados controversiales en la reducción de la preeclampsia, ya que, de 11 estudios analizados, cinco no reportaron cambios en la incidencia de preeclampsia; por el contrario, sugieren que la L-arginina y la vitamina D sola o en combinación con calcio son efectivas en la prevención de la preeclampsia, pero sus resultados se basan en un pequeño número de publicaciones con gran heterogeneidad. Por otro lado, la revisión sistemática y metaanálisis de Van Doorn et al.<sup>35</sup> mostró que las dosis de aspirina menores de 150 mg no producían reducciones significativas en la tasa de preeclampsia pretérmino, mientras que las mujeres de alto riesgo expuestas a dosis de 150 mg/día experimentaban una reducción significativa del 62% en el riesgo de preeclampsia (RR: 0,38; IC95%: 0,20-0,72;  $p = 0,011$ ).

Dentro de las fortalezas de nuestro artículo se encuentran el recorrido histórico y la presentación de evidencia reciente de diversas estrategias farmacológicas y no farmacológicas para la prevención de la preeclampsia. Es importante destacar que la generación de recomendaciones basadas en la pregunta de investigación planteada requiere análisis basados en revisiones sistemáticas y metaanálisis.

## Conclusiones

El conocimiento logrado a lo largo del tiempo ha permitido que algunas de las estrategias de prevención de la preeclampsia, dados sus pobres resultados, hayan quedado relegadas de la práctica clínica, mientras que el reconocimiento de la fisiopatología de la disfunción endotelial en la gestación y la preeclampsia, así como de la farmacodinamia de la aspirina, permite hacer recomendaciones sólidas sobre su uso como estándar de cuidado en este escenario. Además, otros tratamientos propuestos, como la heparina de bajo peso molecular, las estatinas y la metformina, requieren más evidencia para generar recomendaciones con respecto a su uso en este contexto, con el fin de impactar en la morbimortalidad materna y perinatal.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Ayala-Ramírez P, Serrano N, Barrera V, Bejarano JP, Silva JL, Martínez R, et al. Risk factors and fetal outcomes for preeclampsia in a Colombian cohort. *Heliyon*. 2020;6:e05079.
2. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph K. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:391-403.
3. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2 Suppl):S1108-19.
4. Taylor RN, Roberts JM, Cunningham GF, Lindheimer MD. *Chesley's Hypertensive disorders in pregnancy*. Philadelphia: Elsevier; 2014.
5. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, de Oliveira ACM, Goulart MOF. Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8238727.
6. Duley L, Henderson Smart DJ, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD005548.
7. Bakouei F, Delavar MA, Mashayekh-Amiri S, Esmailzadeh S, Taheri Z. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59:8-15.
8. Tenório M, Ferreira R, Moura F, Bueno N, Goulart M, Oliveira A. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:865-76.
9. Jain S, Sharma P, Kulshreshtha S, Mohan G, Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol Trace Elem Res*. 2010;133:162-70.
10. Matenchuk B, Khurana R, Cai C, Boulé NG, Slater L, Davenport MH. Prenatal bed rest in developed and developing regions: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2019;7:E435.
11. Visek WJ. Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation. *J Nutr*. 1986;116:36-46.
12. Dorniak-Wall T, Grivell R, Dekker G, Hague W, Dodd J. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. *J Hum Hypertens*. 2014;28:230-5.
13. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290:17-23.
14. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD004451.
15. Saleh L, Samantar R, Garrelds IM, van den Meiracker AH, Visser W, Danser AJ. Low soluble Fms-like tyrosine kinase-1, endoglin, and endothelin-1 levels in women with confirmed or suspected preeclampsia using proton pump inhibitors. *Hypertension*. 2017;70:594-600.
16. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:388.e1-17.
17. Belizán J, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:898-902.

18. Hofmeyr G, Lawrie T, Atallah A, Duley L, Torloni M. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD001059.
19. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L, Parry LJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:356.e1-15.
20. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2016;374:434-43.
21. Alqudah A, McKinley M, McNally R, Graham U, Watson C, Lyons T, et al. Risk of pre eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta analysis. *Diabet Med.* 2018;35:160-72.
22. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ulmo J, Llubra E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2 Suppl):S1126-44.e17.
23. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Tu'uhevaha J. 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;16:1-8.
24. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, Baraldès-Farré A, Llubra E, Alijotas-Reig J. Pravastatin for preventing and treating preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73:40-55.
25. Cadavid AP. Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications. *Front Immunol.* 2017;8:261.
26. Panagodage S, Yong HE, Costa FDS, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, et al. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol.* 2016;186:3217-24.
27. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132:e44-e52.
28. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;366:l5119.
29. Tan M, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:743-50.
30. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377:613-22.
31. Loussert L, Vidal F, Parant O, Hamdi SM, Vayssiere C, Guerby P. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2020;40:519-27.
32. 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;217:585.e1-5.
33. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;326:1192-206.
34. Choi YJ, Shin S. Aspirin prophylaxis during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2021;61:e31-e45.
35. Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0247782.
36. Benito-García F, Pires I, Lima J. Aspirin desensitization: implications for acetylsalicylic acid-sensitive pregnant women. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:390.
37. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:402-14.
38. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55:e1-e29.
39. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre eclampsia: a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145:1-33.
40. Horgan R, Diab YH, Waller J, Abuhamad A, Saade G. Low dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia: time to reconsider our recommendations? *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229:410-8.
41. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:110-20.e6.
42. Shanmugalingam R, Wang X, Münch G, Fulcher I, Lee G, Chau K, et al. A pharmacokinetic assessment of optimal dosing, preparation, and chronotherapy of aspirin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:255.e1-9.
43. Ayala DE, Uciada R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013;30:260-79.
44. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(10):CD004659.
45. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:483-9.
46. Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, Pulliam DA, Arheart KL, Sibai BM. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:892-900.
47. Rahnamaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of preeclampsia: a systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59:173-82.