





AVANCES EN LA PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA


Advances in the prevention of Preeclampsia

 Lino Arturo Rojas Pérez * ^(1,2)
linoarojas@hotmail.com

 Lino Arturo Rojas Cruz ²
lino91_rojas001@hotmail.com

 Andrés Eduardo Rojas Cruz ²
andresrojasacruz@hotmail.com

 Blanca Herminia Cruz Basantes ^(1,2)
blancahcrusb@hotmail.com

 Augusto Ernesto Rojas Cruz ²
augusrojasacruz@hotmail.com

 Monica Julieth Espinoza Tello ⁽²⁾
mjulieth97@gmail.com

⁽¹⁾ Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

⁽²⁾ ProSalud Medical Center, Jacinto González 1951 y Rey Cacha, Código postal 060101, Riobamba, Ecuador.

Autor de correspondencia:

Dr. Lino Arturo Rojas Pérez, Correo electrónico: linoarojas@hotmail.com, teléfono 0991898083

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia es un trastorno multisistémico que se caracteriza por hipertensión arterial, asociada a proteinuria, o con afectación de un órgano blanco, puede causar complicaciones graves maternas y perinatales, además de complicaciones a largo plazo. Objetivo. Determinar el mejor tratamiento en la prevención de la preeclampsia de acuerdo a la evidencia científica más actualizada hasta el momento. Metodología. Se utilizó bajo el formato PICO la pregunta clínica: ¿Cuál es el manejo más adecuado en la prevención de la preeclampsia en gestantes con alto riesgo, para prevenir complicaciones?, que ayudó en la búsqueda de información científica. Las bases de datos investigadas fueron PubMed, DynaMed y UpToDate. Resultados. Se encontraron 118 artículos científicos y luego de colocar los filtros y descartar artículos que no están dentro de los criterios de inclusión, se utilizan 48 artículos, como fuente de información. Discusión. La preeclampsia puede presentar alto riesgo de complicaciones graves, como accidente cerebro vascular, edema agudo de pulmón, lesiones renales agudas, ruptura hepática, desprendimiento normoplacentario, convulsiones e incluso muerte materna. A largo plazo la madre tiene riesgo de desarrollar hipertensión arterial, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular. El feto tiene riesgo de presentar prematuridad, restricción de crecimiento intrauterino, y a largo plazo puede presentar trastornos del neuro desarrollo, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, o enfermedades metabólicas. Conclusiones. Es fundamental su investigación y prevención para evitar que se desarrolle y provoque las complicaciones durante el embarazo y a largo plazo.

Palabras claves: preeclampsia, prevención primaria, aspirina.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a multisystem disorder characterized by high blood pressure associated with proteinuria or with damage to a target organ. It can lead to severe maternal and perinatal complications, as well as long-term consequences. Objective. To determine the best treatment for preventing preeclampsia according to the most current scientific evidence. Methodology. Using the PICO format, the clinical question was framed as follows: What is the most appropriate management for preventing preeclampsia in high-risk pregnant women to avoid complications? This question guided the scientific literature search. The databases consulted were PubMed, DynaMed, and UpToDate. Results. A total of 118 scientific articles were identified. After applying filters and excluding articles that did not meet inclusion criteria, 48 articles were selected as information sources. Discussion. Preeclampsia can carry a high risk of severe complications, such as stroke, acute pulmonary edema, acute kidney injury, hepatic rupture, placental abruption, seizures, and even maternal death. In the long term, mothers are at risk of developing hypertension, myocardial infarction, and stroke. The fetus is at risk of prematurity, intrauterine growth restriction, and, in the long term, may develop neurodevelopmental disorders, hypertension, type 2 diabetes, or metabolic diseases. Conclusions. Research and prevention of preeclampsia are essential to prevent its development and the associated complications during pregnancy and in the long term.

Keywords: preeclampsia, primary prevention, aspirin.

1. Introducción

La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de los vasos sanguíneos; la misma está determinada por el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. El Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón recomiendan que la presión arterial considerada como normal en adultos debe ser \leq de 120 mm Hg la presión sistólica e \leq de 80 mm Hg la presión diastólica, se considera elevada si la presión arterial sistólica es de 120 a 129 mm de Hg y la presión diastólica es $<$ de 80 mm de Hg; hipertensión en etapa 1 si la presión sistólica es de 130 a 139 mm de Hg y la diastólica es de 80 a 89 mm de Hg; hipertensión en etapa 2 si la presión sistólica es \geq de 140 mm de Hg y la presión diastólica es \geq de 90 mm de Hg(1).

La hipertensión es la elevación de la presión arterial y se considera uno de los problemas médicos más frecuentes que complica el embarazo. En el embarazo se produce una serie de cambios fisiológicos que modifican los valores de la presión arterial y se considera un cuadro hipertensivo durante el embarazo cuando la presión arterial sistólica es \geq de 140 mm de Hg y/o la presión arterial diastólica es \geq de 90 mm de Hg; y se considera un cuadro hipertensivo grave cuando los valores de la presión arterial sistólica son \geq de 160 mm de Hg y/o de la presión arterial diastólica son \geq de 160 mm de Hg, basada en el promedio de dos o más mediciones tomadas después de 5 minutos o más de descanso y la segunda medición realizada con una diferencia de 15 minutos o más, utilizando el mismo brazo(1-5).

Los cuadros hipertensivos durante el embarazo pueden clasificarse dependiendo de su características en(2,3):

Preeclampsia – eclampsia

Hipertensión gestacional

Hipertensión crónica

Hipertensión crónica + preeclampsia o eclampsia sobre añadida

La preeclampsia es un trastorno multisistémico que se caracteriza por presión arterial sistólica \geq de 140 mm de Hg y/o presión arterial diastólica \geq de 90 mm de Hg, asociado a proteinuria; o el cuadro hipertensivo, con o sin proteinuria pero con afectación de un órgano blanco. Los principales órganos blancos afectados por la preeclampsia son el sistema nerv-

ioso central, riñones, hígado, pulmones, problemas hematológicos y disfunción útero placentaria. Se presenta generalmente a partir de las 20 semanas de gestación, durante el parto o el puerperio. Excepcionalmente podría presentarse antes de las 20 semanas, pero asociado a mola hidatiforme o a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos(3,6). La Eclampsia es la presencia de convulsiones o coma en mujer con preeclampsia(7,8).

La hipertensión gestacional se caracteriza por presión arterial sistólica \geq de 140 mm de Hg y/o presión arterial diastólica \geq de 90 mm de Hg, pero sin proteinuria. Se presenta a partir de las 20 semanas de embarazo, durante el parto o el puerperio. Del 10 al 50 % pueden desarrollar preeclampsia en las siguientes uno a cinco semanas(4).

La hipertensión gestacional se clasifica en gestacional leve y gestacional grave(2).

La hipertensión gestacional leve se caracteriza por la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg a $<$ de 160 mm de Hg y/o la presión arterial diastólica de 90 mm de Hg a $<$ de 110 mm de Hg; y la gestacional grave tiene una presión arterial sistólica \geq de 160 mm de Hg y/o la presión arterial diastólica \geq de 110 mm de Hg. Según la evidencia la hipertensión gestacional grave debe ser manejada igual que una preeclampsia con signos de gravedad(4).

La hipertensión crónica durante el embarazo se caracteriza por un cuadro hipertensivo que tiene como antecedente hipertensión presente antes del embarazo, antes de la 20 semanas o una hipertensión que persiste más de 12 semanas del post parto. Del 13 al 40 % de pacientes con hipertensión crónica puede complicarse con preeclampsia o eclampsia sobreañadida que sería el cuarto cuadro hipertensivo durante el embarazo(1).

La preeclampsia puede agravarse durante el embarazo produciendo complicaciones que pueden afectar el bienestar materno fetal e inclusive llevar a la muerte materna y perinatal; además de complicaciones futuras luego del parto tanto para la madre como para su descendencia sobre todo del aparato cardiovascular; por lo tanto, es fundamental su prevención y si se presenta la misma se debe realizar un manejo oportuno para disminuir las complicaciones mayores que pudieran presentarse(3).

Se realiza una revisión no sistemática que enfoca el manejo más actualizado sobre la prevención de la preeclampsia de acuerdo a la mejor evidencia científica disponible.

El objetivo de esta revisión es determinar el mejor tratamiento en la prevención de la preeclampsia de acuerdo a la evidencia científica más actualizada hasta el momento.

La pregunta clínica que facilitó la búsqueda de información científica es ¿Cuál es el manejo más adecuado en la prevención de la preeclampsia en gestantes con alto riesgo, para prevenir complicaciones?, Gestantes con alto riesgo de preeclampsia (P), prevención de la preeclampsia (I), no prevención (C), disminución de complicaciones (O)

»» 2. metodología

En esta investigación no sistemática narrativa se realizó la pregunta clínica que facilitó la búsqueda de información científica ¿Cuál es el manejo más adecuado en la prevención de la preeclampsia en gestantes con alto riesgo, para prevenir complicaciones?, Gestantes con alto riesgo de preeclampsia (P), prevención de la preeclampsia (I), no prevención (C), disminución de complicaciones (O).

La búsqueda de información bibliográfica en las diferentes bases científicas fue realizada entre los meses de julio a octubre de 2024.

Se siguió el siguiente cronograma en la elaboración de este trabajo de investigación:

Elaboración de la pregunta de investigación bajo el formato PICO.

Búsqueda de información en bases biomédicas: Los términos de búsqueda y palabras clave utilizadas fueron ("preeclampsia prevention" OR "preeclampsia prophylaxis") AND ("aspirin" OR "calcium supplementation" OR "antihypertensive therapy").

Elaboración de los criterios de inclusión y exclusión.

Análisis de la información científica recopilada de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Síntesis de la información.

Elaboración de los resultados.

Los criterios de inclusión para esta investigación científica fueron:

Publicaciones científicas de los últimos cinco años (desde 2019 hasta la actualidad).

Publicaciones que estén en idioma inglés o en idioma español.

Publicaciones con texto completo para un análisis detallado de la información.

Los criterios de exclusión fueron:

Información científica que tenga de más de cinco años.

Información no adecuada para la investigación.

Información que no tenga una evidencia científica adecuada.

Se consultó bases biomédicas que tienen un excelente respaldo científico y muy actualizadas como PubMed, DynaMed y UpToDate.

En PubMed se utilizó ("preeclampsia prevention" OR "preeclampsia prophylaxis") AND ("aspirin" OR "calcium supplementation" OR "antihypertensive therapy"), con filtros de los últimos cinco años, en idioma inglés y español.

Para la búsqueda en la base biomédica DynaMed se utilizó las palabras "preeclampsia prevention" OR "preeclampsia prophylaxis".

En la base biomédica de UpToDate se utilizó las palabras "preeclampsia prevention" OR "preeclampsia prophylaxis".

En la realización de esta investigación se incluyó información obtenida sobre todo de metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados.

»» 3. Resultados

En la base de datos biomédica de PubMed se utilizó los términos: ("preeclampsia prevention" OR "preeclampsia prophylaxis") AND ("aspirin" OR "calcium supplementation" OR "antihypertensive therapy"), se encontró 118 artículos científicos, se aplicó filtros de los últimos cinco años, en idioma inglés o español y de libre acceso y se obtuvo 32 resultados, de los cuales se descartan 2 por no corresponder con los criterios de inclusión y se utilizan 30 artículos en la elaboración de este documento de investigación.

En la base de datos UpToDate se utilizó las palabras “preeclampsia prevention” OR “preeclampsia prophylaxis”, se encuentra 50 artículos y se utiliza 14 artículos científicos que tienen relación con el tema y los criterios de inclusión.

Para la búsqueda en DynaMed se utilizó “preeclampsia prevention” OR “preeclampsia prophylaxis” y se encuentra 5 artículos científicos, de los cuales se utiliza 4 documentos que tienen relación directa con el tema.

En todo el proceso para la realización de esta investigación se encontraron 173 artículos científicos en las diferentes bases biomédicas, de los cuales luego de utilizar los filtros correspondiente y descartar aquellos que no están dentro de los criterios de inclusión de esta investigación, se utilizan 48 artículos, como fuente de respaldo en esta revisión no sistemática.

»» 4. Discusión

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial sistólica \geq de 140 mm de Hg y/o hipertensión arterial diastólica \geq de 90 mm de Hg, tomadas basada en el promedio de dos o más mediciones tomadas después de 5 minutos o más de descanso y la segunda medición realizada con una diferencia de 15 minutos o más, utilizando el mismo brazo(2)(3)(1)(4)(5)(9), asociado a proteinuria; o cuadro hipertensivo con o sin proteinuria pero con afectación de órgano blanco(3).

Los principales órganos blanco afectados por la preeclampsia son el sistema nervioso central, hígado, riñones, pulmones, problemas hematológicos y disfunción útero placentaria. Dentro de los signos clínicos y de laboratorio que determinan la disfunción de estos órganos están(3,10):

- Plaquetas < a 100 000 / mL
- Creatinina > de 1.1 mg / dL o el doble de un valor anterior
- Enzimas hepáticas elevadas al doble del valor superior considerado dentro de lo normal
- Edema agudo de pulmón
- Trastornos visuales o trastornos cerebrales (visión borrosa, fosfenos, escotomas, ceguera, tinnitus, acúfenos, hiperreflexia). La cefalea como signo clínico de preeclampsia es intensa, persistente, que no se explica con diagnósticos alternativos y que no responde a las dosis habituales de analgésicos como el paracetamol.
- Epigastralgia o hipocondralgia derecha

Generalmente se presenta a partir de las 20 semanas de gestación, durante el parto o durante el puerperio. Existe excepciones que puede presentarse antes de la 20 semanas, sobre todo cuando se asocia con mola hidatiforme ya sea completa o incompleta o cuando está presente el síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos(3,8).

La proteinuria se refiere a la presencia de proteínas en orina; normalmente no debe existir proteínas en orina por su elevado peso molecular que no permite la filtración glomerular de proteínas; pero en la preeclampsia sobre todo por el daño glomerular que puede ocurrir como complicación de la misma, puede evidenciarse proteinuria significativa. Este daño glomerular generalmente se produce por una disfunción endotelial sistémica que incluyen los vasos renales causando un daño del endotelio glomerular conocido como glomérulo endoteliosis que altera la capacidad de filtración selectiva y permite la filtración de proteínas, especialmente la albúmina causando la proteinuria(10).

La proteinuria se puede determinar de una forma de detección semicuantitativa utilizando una tira reactiva urinaria, que detecta principalmente albúmina en una muestra de orina fresca y limpia de la micción intermedia y se mide de 1+ a 4+ en la cual dependiendo de la cantidad de proteínas se puede encontrar(11):

- Negativo
- Traza: entre 15 a 30 mg/dL
- 1+ entre 30 y 100 mg/dL
- 2+ entre 100 y 300 mg/dL
- 3+ entre 300 y 1000 mg/dL
- 4+ > de 1000 mg/dL

1+ se desarrolla en la concentración del umbral de 30 mg/dL, que corresponde aproximadamente a una excreción urinaria de 300 mg/día, pero se recomienda actualmente que el punto de corte para el diagnóstico de proteinuria sugestiva de preeclampsia sea de 2+ o más. También se sugiere que la proteinuria semicuantitativa determinada por tira reactiva, se confirme con métodos cuantitativos(3,11).

Dentro de los métodos cuantitativos el que más se utiliza actualmente es la determinación de la relación proteinuria / creatinuria en una muestra de orina fresca y limpia de la micción intermedia; en la cual se determina la cantidad de proteínas y la cantidad de creatinina en dicha muestra, se divide el resultado de las proteínas sobre el resultado de la creatinina y si su valor es \geq de 0.3 mg de proteinuria / mg de creatinuria o \geq de 30 mg

/ mmol de proteinuria – creatinuria, es sugestivo de proteinuria asociada a preeclampsia. También, se puede realizar la determinación de proteinuria en orina de 24 horas y si el resultado es \geq de 300 mg es sugestivo de preeclampsia(3,10,11).

La preeclampsia se clasifica en preeclampsia sin signos de gravedad o sin características graves y preeclampsia con signos de gravedad también llamada con características graves(3,12,13).

La preeclampsia sin signos de gravedad se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial sistólica de 140 mm de Hg a $<$ de 160 mm Hg y/o hipertensión arterial diastólica de 90 mm de Hg a $<$ de 110 mm de Hg, asociado a proteinuria. En cambio, la preeclampsia con signos de gravedad se caracteriza por hipertensión arterial sistólica \geq de 160 mm Hg y/o hipertensión arterial diastólica \geq de 110 mm de Hg, asociado a proteinuria; o cualquier grado de hipertensión, con o sin proteinuria, pero con afectación de órgano blanco(10,14).

La etiología de la preeclampsia hasta el momento no está completamente identificada ni comprendida, es una condición multifactorial que involucra tanto factores placentarios como maternos. Se han identificado varios mecanismos que contribuyen a su desarrollo. Estos incluyen(10):

- **Invasión trofoblástica anormal:** entre la semana 10 a 16 se realiza invasión del trofoblasto a la capa muscular de la arteria espiralada decidual, para transformar la capa muscular en tejido fibrinoide a lo que se conoce como primera placentación o primera migración trofoblástica, esto ocurre en todas las gestantes. Entre la semana 16 a 22 se produce la invasión del trofoblasto a la capa muscular de la arteria espiralada miometrial, para transformar la capa muscular en tejido fibrinoide; a este mecanismo se lo conoce como segunda migración trofoblástica o segunda placentación. La transformación de la capa muscular de las arterias espiraladas en tejido fibrinoide tiene como objetivo perder la capacidad de vasoconstricción y favorecer la vasodilatación para una mayor perfusión útero placentaria. Se ha evidenciado que en las gestantes que van a desencadenar preeclampsia, no se produce la segunda placentación por lo que las arterias espiraladas conservan la capa muscular y pueden producir vasoconstricción disminuyendo la perfusión útero placentaria y causando estrés oxidativo que llevaría a una disfunción del endotelio vascular. Esto resulta en un flujo sanguíneo placentario deficiente,

lo que puede desencadenar hipoxia (falta de oxígeno) en la placenta, desencadenando una serie de respuestas inflamatorias y vasculares que contribuyen a la enfermedad. La hipoperfusión (isquemia) es probablemente responsable de la producción placentaria y la liberación a la circulación materna de factores antiangiogénicos como la tirosín quinasa y la endoglina soluble que disminuyen los factores proangiogénicos factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento placentario. Esto da como resultado una inflamación vascular materna generalizada, lesión vascular y disfunción endotelial, lo que conduce a hipertensión, vasoespasmo, adhesión y agregación plaquetaria, proteinuria y otras manifestaciones clínicas de la preeclampsia.

- **Disfunción endotelial:** Uno de los principales mecanismos implicados en el apareamiento de la preeclampsia es la disfunción del endotelio vascular. Esto conduce a una alteración en la regulación entre la vasodilatación y vasoconstricción, sobre todo por aumento de sustancias vasoconstrictoras como el tromboxano A2 y la endotelina 1 y disminución de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaglandina I2, llamada también prostacilina, lo que provoca un aumento en la presión arterial.
- **Estrés oxidativo:** La disfunción placentaria puede llevar a la liberación de factores que incrementan el estrés oxidativo, dañando el endotelio vascular y contribuyendo a la vasoconstricción, resultando como consecuencia un aumento de la presión arterial, y otros signos clínicos de preeclampsia.
- **Factores inmunológicos:** Se ha propuesto que el sistema inmunológico juega un papel clave en el desencadenamiento de la preeclampsia. La incapacidad de la gestante para adaptarse a los tejidos fetales (particularmente los del trofoblasto, que derivan del padre) puede desencadenar una respuesta inmune adversa, lo que contribuye a la disfunción placentaria y la consiguiente hipertensión.
- **Factores genéticos:** Varios estudios han sugerido una predisposición genética en el desencadenamiento de la preeclampsia, se ha evidenciado mayor riesgo de presentar preeclampsia en familiares directos de pacientes que presentaron esta patología, lo que sugiere una herencia poligénica probable. Las gestantes con antecedentes de familiares que presentaron preeclampsia como la madre o hermana afectada, tienen un riesgo de dos a cinco veces mayor de padecer la enfermedad que otras gestantes sin estos antecedentes.

- **Factores metabólicos:** La obesidad, la resistencia a la insulina y otras condiciones metabólicas también se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, sugiriendo que estas patologías pueden alterar con la función endotelial y placentaria normal y presentar posteriormente mayor riesgo de preeclampsia.

La preeclampsia se presenta entre el 3 al el 8 % de todos los embarazos en los EE. UU. y entre el 1,5 al 16,7 % en todo el mundo, provocando unas 60 000 muertes maternas y más de 500 000 nacimientos prematuros en todo el mundo cada año, lo que lleva al aumento de la morbimortalidad materna y perinatal a corto y largo plazo(6)(3). Las diferencias tanto geográficas, sociales, económicas y raciales juegan un papel importante en las tasas de preeclampsia observadas en distintas poblaciones a nivel mundial. La preeclampsia – eclampsia es la segunda causa de muerte materna a nivel mundial, con cifras que oscilan entre al menos 16 % en países de ingresos bajos y medios, y superan el 25 % en ciertos países de América Latina(6,15–17).

La preeclampsia puede ser una enfermedad progresiva y las mujeres con esta patología pueden presentar alto riesgo de complicaciones graves, como accidente cerebro vascular, edema agudo de pulmón, lesiones renales agudas, ruptura hepática, desprendimiento normoplacentario, convulsiones (eclampsia) e incluso muerte materna. A nivel mundial, entre el 10 a 15% de las muertes maternas directas, aquellas derivadas de complicaciones obstétricas del embarazo, se deben a la preeclampsia y la eclampsia(3,18,19).

La preeclampsia, especialmente cuando es grave o de inicio temprano, se asocia con un aumento en la morbi - mortalidad perinatal debido a complicaciones fetales y neonatales. Este riesgo generalmente es mayor en los casos de preeclampsia con signos de gravedad o eclampsia porque muchas veces requieren una interrupción temprana del embarazo, dentro de las principales complicaciones están(3):

- La restricción de crecimiento intrauterino, oligohidramnios, bajo peso al nacer, debido a insuficiencia placentaria; aproximadamente del 15 al 20 % de fetos expuestos a preeclampsia puede presentar estas complicaciones
- Parto prematuro tanto por razones médicas u obstétricas, que aumenta la morbimortalidad fetal y neonatal, pudiendo presentar dependiendo de la edad gestacional, síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmo-

nar, enterocolitis necrotizante, mayor riesgo de infecciones y complicaciones metabólicas a consecuencia de la prematuridad.

A largo plazo las mujeres que presentaron preeclampsia – eclampsia tienen riesgo del 20% de desarrollar un trastorno hipertensivo del embarazo en una gestación futura, y un riesgo de 16% para preeclampsia recurrente. Además está aumentando el riesgo de complicaciones cardiovasculares, por lo tanto, pueden desarrollar hipertensión arterial crónica, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular que aumenta la morbi – mortalidad en dichas pacientes en su futuro, y es más frecuente estas complicaciones en pacientes que presentaron preeclampsia con signos de gravedad o eclampsia a una menor edad gestacional(3).

A largo plazo los recién nacidos hijos de madres que presentaron preeclampsia pueden presentar trastornos del desarrollo neurológico como autismo y parálisis cerebral infantil, dependiendo sobre todo de una edad gestacional menor al nacimiento o si además presentó una restricción de crecimiento intrauterino durante el embarazo. Pueden además presentar en su futuro mayor riesgo de hipertensión a una edad temprana, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares o enfermedades metabólicas. El pronóstico para los recién nacidos de madres con preeclampsia depende en gran medida de la gravedad de la enfermedad, el tiempo de aparición y las complicaciones asociadas como el parto prematuro y la restricción del crecimiento(3,20).

Por lo tanto, el objetivo fundamental durante el control de una gestante en su primera visita prenatal es determinar los factores de riesgo que pudieran predisponer a mayor probabilidad de presentar preeclampsia e iniciar un tratamiento preventivo para que no desarrolle la preeclampsia y así disminuir las probables complicaciones que pudieran presentar durante el embarazo y parto, tanto en la madre como el feto y en el recién nacido y evitar las posibles complicaciones en el futuro de esa madre y de su hijo(4,21–23).

Los principales factores de riesgo relacionados con el apareamiento de la preeclampsia(3,15,21,24):

- Antecedentes de preeclampsia en embarazos anteriores: aumenta hasta ocho veces el riesgo de presentar preeclampsia en un embarazo posterior, en comparación con pacientes sin este antecedente, riesgo relativo (RR) 8,4; índice de confianza (IC) del 95 % 7,1-9,9. Las gestantes que presentaron preeclampsia con

signos de gravedad en el segundo trimestre tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo posterior; se han descrito tasas de recurrencia del 25 al 65 %. En cambio las pacientes que presentaron preeclampsia sin signos de gravedad en su embarazo anterior, tienen el riesgo de recurrencia en el 5 al 7 %. Las pacientes que tuvieron un embarazo previo normotenso, el riesgo de desarrollar preeclampsia en una nueva gestación es menor al 1 %.

- Antecedente de diabetes preexistente presentan un RR 3,7; IC del 95% 3,1-4,3 de presentar preeclampsia. Este aumento se ha relacionado con diversos factores, como la presencia de enfermedad renal o vascular subyacente, obesidad, niveles elevados de insulina plasmática, resistencia a la insulina y presencia de metabolismo lipídico anormal.
- Antecedente de hipertensión crónica, presenta un RR 5,1; IC del 95 % 4,0-6,5 de desarrollar preeclampsia. Este antecedente aumenta hasta cinco veces este riesgo en comparación con gestantes normotensas.
- Trastornos autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico con un RR 1,8; IC del 95 % 1,5-2,1 y el síndrome de anticuerpos antifosfolipídico con un RR 2,8; IC del 95 % 1,8-4,3, aumentan el riesgo de desarrollar preeclampsia. Las razones de esta relación no están claras hasta el momento, pero pueden incluir múltiples mecanismos que involucran procesos de mayor riesgo de inflamación, microangiopatía, aumento del recambio plaquetario y disfunción renal.
- El sobrepeso previo a la gestación, con un índice de masa corporal >25 kg/m², aumenta el riesgo de preeclampsia con un RR 2,1; IC del 95 % 2,0-2,2 y la obesidad pregestacional >30 kg/m² aumenta el riesgo con un RR 2,8; IC del 95 % 2,6-3,1. El riesgo de preeclampsia parece duplicarse con cada aumento de 5 a 7 kg/m² en el índice de masa corporal pregestacional.
- La enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia con un RR 1,8, IC 95% 1,5-2,1. El riesgo varía según el grado de deterioro de la función renal y la presencia o ausencia de hipertensión arterial.
- El embarazo múltiple aumenta el riesgo de presentar preeclampsia con un RR 2,9; IC del 95 % 2,6-3,1. En tres grandes estudios, la preeclampsia se desarrolló en el 5 % de los embarazos únicos, pero aumentó entre el 8 a 13 % en los embarazos gemelares.
- La nuliparidad aumenta el riesgo con un RR 2,1; IC del 95 % 1,9-2,4. No está del todo claro esta asociación, pero una teoría en la cual se indica

que el sistema inmunitario de las nulíparas ha tenido una exposición limitada a los antígenos paternos, y esta falta de desensibilización puede desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad. Los datos epidemiológicos respaldan esta teoría en la cual se indica que el riesgo de preeclampsia aumenta en embarazos posteriores si hay un cambio en la paternidad.

- Los antecedentes familiares de preeclampsia sobre todo en un pariente de primer grado de consanguinidad, aumentan el riesgo de presentar preeclampsia, con un RR 2,90; IC del 95 % 1,70-4,93, lo que sugiere un mecanismo hereditario en estos casos.
- La edad materna \geq 35 años, tiene un RR 1,2; IC del 95 % 1,1-1,3; y la edad materna \geq 40 presenta un RR 1,5; IC del 95 % 1,2-2,0 de desarrollar preeclampsia. Las pacientes de mayor edad tienden a tener factores de riesgo adicionales, como obesidad, diabetes mellitus e hipertensión crónica, que las predisponen aún más a desarrollar preeclampsia.
- Las gestantes adolescentes también tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Una revisión sistemática estimó que la prevalencia de preeclampsia o eclampsia en gestantes adolescentes fue del 6,7 %.
- Infecciones materna puede predisponer a una respuesta inflamatoria sistémica. Un metaanálisis de estudios observacionales analizaron la relación entre la infección materna y el desarrollo de la preeclampsia, en el cual se concluyó que el riesgo de preeclampsia aumentó en las embarazadas con infección del tracto urinario con un odds ratio (OR) agrupado de 1,57; IC del 95 % 1,45-1,70 o en la enfermedad periodontal con un OR agrupado 1,76; IC del 95 % 1,43-2,18.

El uso de tecnología de reproducción asistida es un factor de mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en varios estudios grandes de cohorte con una tasa agrupada del 6,2 %, y con un IC del 95% 4,7-7,9; y un RR 1,8, IC del 95% 1,6-2,1.

La prevención de la preeclampsia se basa principalmente en identificar a las mujeres con alto riesgo de desarrollar esta patología y utilizar estrategias preventivas que han demostrado ser efectivas de acuerdo a la mejor evidencia disponible hasta el momento(21,25).

La administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas se ha convertido en una intervención clave y fundamental en la prevención de la preeclampsia, especialmente en mujeres que tienen factores de riesgo moderados o altos para el desarrollo de esta patología. Tiene un excelente perfil de segu-

ridad tanto materno como fetal, por lo que es una estrategia preventiva razonable para estas pacientes. Para comprender y analizar mejor cómo funciona esta intervención, es necesario analizar la fisiopatología de la preeclampsia y cómo actúa el ácido acetilsalicílico sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de esta enfermedad(21,26,27).

Según las hipótesis actualmente más aceptadas se indica que la preeclampsia se origina principalmente por una placentación defectuosa, sobre todo por la falta de la segunda placentación o segunda migración trofoblástica que genera como consecuencia una hipoperfusión placentaria, provocando como resultado una respuesta inflamatoria y una disfunción endotelial generalizada en la madre, lo que desencadena los síntomas característicos de esta patología(21,28).

En un embarazo normal, el trofoblasto invade la capa muscular de las arterias espiraladas decíduales (primera placentación) y posteriormente de las arterias espiraladas miometriales (segunda placentación) del útero, transformando esta capa muscular en tejido fibrinoide que pierde la capacidad de vasoconstricción, lo que lleva a producir una mayor vasodilatación y como consecuencia convirtiéndolas en vasos de bajo flujo y alta capacidad, lo que asegura una adecuada perfusión del feto. En la preeclampsia, esta invasión a la capa muscular de las arterias espiraladas miometriales no se produce, lo que resulta en arterias espiraladas mal remodeladas que causan disminución del flujo sanguíneo hacia la placenta(21,29).

La hipoperfusión placentaria provoca la liberación excesiva de factores antiangiogénicos como la tirosín quinasa y la endoglina soluble, que actúan bloqueando los efectos de los factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento placentario. Esto produce una disfunción endotelial materna que se manifiesta por mayor producción de tromboxano A2 y endotelina 1 y menor producción de óxido nítrico y prostaglandina I2, dando como consecuencia mayor vasoconstricción, hipertensión y proteinuria(21,30).

El daño endotelial producido por estos factores antiangiogénicos genera un estado proinflamatorio y protrombótico. Esto afecta a varios órganos considerados como blanco de esta patología, incluyendo los riñones, el hígado y el cerebro, aumentando de esta manera el riesgo de complicaciones graves como el síndrome HELLP, eclampsia y daño multi orgánico(21,31–33).

El ácido acetilsalicílico en dosis bajas (a menudo definida como 60 a 150 mg/día) disminuye la síntesis de tromboxano A2 plaquetario mientras mantiene la síntesis de prostaciclina en la pared vascular. El tromboxano A2 promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción arterial, favoreciendo la formación de trombos y la hipertensión arterial; mientras que la prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria y promueve la vasodilatación arterial, disminuyendo la formación de trombos y el riesgo de hipertensión. También actúa bloqueando de forma selectiva la ciclooxigenasa 1 (COX-1), que es una enzima clave en la producción de tromboxano A2 a partir del ácido araquidónico. Al inhibir la producción de tromboxano A2, el ácidoacetilsalicílico regula el equilibrio entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos, lo que tiene varios efectos beneficiosos en la prevención de la preeclampsia(15,21,34).

En la preeclampsia, se observa un aumento de la agregación plaquetaria, lo que predispone a la formación de microtrombos en los vasos placentarios y en otros órganos. El ácido acetilsalicílico inhibe la producción de tromboxano A2, que es el responsable de la activación plaquetaria, disminuyendo el riesgo de trombosis en la circulación materna y placentaria(21,35,36).

El ácido acetilsalicílico favorece la síntesis de prostaciclina, llamada también prostaglandina I2, la cual es un potente vasodilatador. Esto mejora la perfusión placentaria y reduce la presión arterial en la madre, lo que disminuye el riesgo de daño endotelial en órganos vitales(21,37,38).

La preeclampsia se caracteriza por un estado proinflamatorio sistémico. Aunque este mecanismo no está completamente comprendido, el ácido acetilsalicílico podría reducir este estado inflamatorio al interferir con las vías metabólicas de la prostaglandina E2 y el tromboxano A2; ambos involucrados en la inflamación y la respuesta vascular alterada observada en las pacientes con preeclampsia(21,39,40).

Varios ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado que el ácido acetilsalicílico en dosis bajas de 75 a 150 mg diarios disminuye la incidencia de preeclampsia en un 10-20% en gestantes con riesgo moderado o riesgo alto de presentar esta patología. Se recomienda que la administración de este medicamento se inicie entre las 12 a 28 semanas, pero en lo posible antes de la semana 16 que es cuando se produce la segunda placentación, y se debe continuarse hasta el parto. La mayoría de estudios recomiendan iniciar en lo

posible desde las 12 semanas de gestación. Existe evidencias que sugieren un mayor beneficio con dosis más altas de 100 a 150 mg, y posiblemente 162 mg diarios(21,41,42).

Además de reducir el riesgo de preeclampsia, el ácido acetilsalicílico ha demostrado disminuir el riesgo de parto prematuro, de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y por lo tanto, la morbi – mortalidad perinatal. Esto principalmente se debe a una mejor perfusión placentaria, que optimiza el suministro de nutrientes y oxígeno al feto(21,43,44).

El ácido acetilsalicílico en dosis bajas es seguro tanto para la madre como para el feto. No se ha encontrado una relación significativa entre el uso del ácido acetilsalicílico y un aumento en el riesgo de hemorragia postparto o efectos adversos en el feto o en el recién nacido, como hemorragias intracraneales o malformaciones congénitas(6,21,45).

El ácido acetilsalicílico en dosis bajas se recomienda como prevención en pacientes con alto riesgo de preeclampsia como en aquellas con antecedentes de preeclampsia en embarazos anteriores, especialmente de inicio temprano, hipertensión crónica o enfermedad renal preexistente, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, gestaciones múltiples o presencia de enfermedades autoinmunes como en el caso de lupus eritematoso sistémico o el síndrome de anticuerpos antifosfolípido. Además en pacientes que presenten dos o más factores de riesgo moderado, como en el caso de primiparidad, obesidad, edad ≥ 35 años, antecedentes familiares de preeclampsia, antecedentes de infección de vías urinarias o de enfermedad periodontal durante el embarazo(21,46,47).

La suplementación de calcio ha sido recomendada como una estrategia adecuada para la prevención de la preeclampsia, particularmente en mujeres que tienen una baja ingesta diaria de calcio es decir menor de 900 mg de calcio elemental al día. Para entender cómo el calcio actúa en la prevención de esta patología, es crucial analizar la relación entre el metabolismo del calcio y los mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia(2,21).

La preeclampsia es un síndrome que involucra una disfunción endotelial sistémica desencadenada principalmente por una segunda placentación anormal que lleva a una hipoperfusión placentaria. En condiciones normales, el equilibrio entre los factores vasoconstrictores y los vasodilatadores es esencial para mantener una presión arterial adecuada y una buena perfusión placentaria. En

la preeclampsia, este equilibrio está alterado, con una mayor producción de factores vasoconstrictores, como el tromboxano A2 y la endotelina 1, y una reducción de factores vasodilatadores, como el óxido nítrico y la prostaciclina. La disfunción endotelial en la preeclampsia contribuye a mayor riesgo de hipertensión arterial, proteinuria y el daño a órganos blanco como el riñón, el cerebro y el hígado(21).

El calcio desempeña un papel crucial en la regulación del tono vascular. Los iones de calcio son necesarios para que se produzca la contracción del músculo liso en los vasos sanguíneos. En personas con deficiencia de calcio, se ha observado un aumento en la respuesta de los vasos sanguíneos a los agentes vasoconstrictores, lo que podría agravar la hipertensión durante el embarazo y aumentar el riesgo de desarrollar preeclampsia(4,21).

El calcio juega un papel preponderante en el tono del músculo liso vascular. Una ingesta adecuada de calcio ayuda a mantener un equilibrio entre la contracción y relajación vascular. La suplementación de calcio sobre todo en mujeres con baja ingesta diaria de calcio o con déficit de calcio, disminuye la respuesta de los vasos sanguíneos a los estímulos vasoconstrictores, lo que favorece la vasodilatación y reduce la presión arterial, provocando un menor riesgo de presentar hipertensión durante el embarazo, sobre todo preeclampsia(21,48).

La renina es una enzima que se produce en las células yuxtglomerulares del aparato yuxtglomerular de la nefrona; ésta cataliza la producción de angiotensina II que interviene en la regulación de la presión arterial. En mujeres con deficiencia de calcio, se ha observado un aumento en la producción de la renina, lo que eleva la concentración de angiotensina II y, en consecuencia, aumenta la vasoconstricción vascular y la hipertensión. La suplementación de calcio reduce la producción de renina, lo que lleva a la disminución de los niveles de angiotensina II, y ayuda a mantener la presión arterial dentro de un rango normal(21).

Se ha demostrado que la suplementación de calcio disminuye la cantidad de calcio libre en el interior de las células del músculo liso vascular, lo que reduce la contractilidad del músculo y favorece la vasodilatación. Este efecto es particularmente importante en la placenta, donde la hipoperfusión y la vasoconstricción son características clave de la preeclampsia(14,21).

En mujeres con baja ingesta diaria de calcio, la suplementación con este mineral disminuye el riesgo de desarrollar hipertensión gestacional y preeclampsia(4,21).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la suplementación de calcio en dosis de 1500 a 2000 mg al día repartidas en tres tomas, a partir de la semana 12 hasta el parto, para mujeres gestantes que tienen una baja ingesta diaria de calcio (menos de 900 mg diarios), para prevención de hipertensión gestacional y preeclampsia(2,21).

Ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado que la suplementación de calcio reduce el riesgo de preeclampsia en mujeres con baja ingesta diaria de calcio. Este efecto es más pronunciado en las mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia(21).

En un metaanálisis realizado en 2022 evaluó la suplementación de calcio para la prevención de la preeclampsia en 30 ensayos clínicos aleatorizados con más de 20 000 participantes. Sus principales hallazgos indicaron que la suplementación con calcio redujo el riesgo de desarrollar preeclampsia 5,6 % frente a 8,8 %; con un RR 0,49, IC del 95%: 0,39-0,61. La reducción del riesgo de preeclampsia fue estadísticamente significativa en pacientes con una ingesta inicial baja de calcio RR 0,45; IC del 95%: 0,35-0,58, pero no en aquellas con una ingesta inicial adecuada RR 0,62; IC del 95%: 0,37-1,06. La reducción del riesgo se produjo tanto en los ensayos de suplementación de dosis baja < de 1 g diario como de dosis alta \geq 1 g al día; dosis baja RR 0,49, IC del 95% 36-65; dosis alta: RR 0,49, IC del 95% 0,36-0,66. La reducción del riesgo con la suplementación se produjo tanto en pacientes con riesgo inicial de preeclampsia bajo como alto; riesgo bajo: RR 0,46; IC del 95%: 0,42-0,76; riesgo alto: RR 0,41; IC del 95%: 0,29-0,57(21,22).

Un ensayo aleatorizado realizado en el 2024 evaluó específicamente la suplementación con calcio en dosis bajas de 500 mg diarios versus dosis altas 1500 mg al día, en más de 20 000 mujeres nulíparas. En este ensayo se concluyó que la suplementación con calcio en dosis bajas no fue inferior a la suplementación con calcio en dosis altas con respecto al riesgo de preeclampsia, que fue bajo en ambos grupos. La administración de 500 mg diarios de calcio sería menos complicado que la recomendación actual de la OMS de 1500 a 2000 mg por día. La suplementación de calcio es generalmente segura y bien tolerada por las mujeres embarazadas(2,21).

El control del peso antes del embarazo y la ganancia adecuada de peso durante el embarazo, así como el ejercicio regular, son estrategias adecuadas que pueden disminuir el riesgo de desarrollar preeclampsia(21,22).

La obesidad y el sobrepeso antes del embarazo y durante el mismo son factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. La obesidad está relacionada con una inflamación crónica y con resistencia a la insulina, lo que puede agravar la disfunción endotelial y promover el desarrollo de preeclampsia. Además, el tejido adiposo produce citoquinas inflamatorias que pueden exacerbar la inflamación sistémica, contribuyendo a la disfunción vascular. Varios estudios han demostrado que la pérdida de peso antes del embarazo disminuye el riesgo de presentar preeclampsia porque reduce la inflamación sistémica y mejora la resistencia a la insulina, mejorando de esta manera la función vascular, reduciendo el riesgo de presentar preeclampsia. Por lo tanto, las mujeres con sobrepeso y obesidad que deseen embarazarse, se les recomienda perder peso de manera controlada, sobre todo con una dieta balanceada y ejercicio físico regular antes del embarazo. La pérdida de peso pregestacional se relaciona con mejores resultados durante el embarazo y menor riesgo de desarrollar preeclampsia(4,21,22).

El aumento excesivo de peso o la ganancia inadecuada de peso durante el embarazo se ha relacionado con complicaciones que aumentan la morbi – mortalidad materna y perinatal. La obesidad durante el embarazo se ha relacionado con mayor riesgo de resistencia a la insulina y riesgo de disfunción endotelial, favoreciendo el desarrollo de preeclampsia. La ganancia inadecuada de peso durante el embarazo se relaciona con bajo peso al nacer o con restricción del crecimiento intrauterino, por lo tanto, se recomienda una ganancia adecuada de peso que garantice un embarazo saludable, y reduzca el riesgo de presentar preeclampsia o complicaciones perinatales(1,21).

El ejercicio durante el embarazo tiene múltiples beneficios, como mejorar la salud cardiovascular, favorecer la regulación de la presión arterial y además puede ayudar a evitar el aumento excesivo de peso; por lo tanto, disminuye el riesgo de desarrollar preeclampsia(21,22).

El ejercicio regular de al menos 150 minutos de actividad física moderada a la semana, distribuidos en al menos tres sesiones por semana, mejora la función endotelial y reduce la inflamación sistémica, dos factores clave en la prevención de

la preeclampsia. También mejora la sensibilidad a la insulina y la regulación metabólica, lo que es beneficioso en mujeres con mayor riesgo de diabetes gestacional. Varios estudios han demostrado que las mujeres que realizan ejercicio de forma regular durante el embarazo tienen un menor riesgo de presentar preeclampsia. La actividad física moderada, como el caminar, nadar o realizar bicicleta estática, puede reducir el riesgo de preeclampsia(4,21,22).

»» 5. Conclusiones

La preeclampsia es la segunda causa de muerte materna a nivel mundial y una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal en la mujer gestante.

Es fundamental durante la primera consulta prenatal investigar factores de riesgo moderado y alto de presentar preeclampsia para desarrollar estrategias preventivas y un seguimiento adecuado para disminuir el riesgo de complicaciones materna y perinatales.

La administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (60 a 150 mg diarios), se ha convertido en una intervención clave y fundamental en la prevención de la preeclampsia, especialmente en mujeres que tienen factores de riesgo moderados o altos para el desarrollo de esta patología. Tiene un excelente perfil de seguridad tanto materno como fetal, por lo que es una estrategia preventiva razonable para estas pacientes.

Se recomienda que la administración de ácido acetilsalicílico se inicie antes de la semana 16 y en lo posible a partir de la semana 12 y se continúe hasta el parto.

La suplementación de calcio en mujeres con baja ingesta diaria de calcio (<900 mg/día), y con alto riesgo de preeclampsia desde la semana 12 de gestación hasta el parto, reduce el riesgo de preeclampsia al mejorar la función vascular y disminuir la vasoconstricción.

Mantener un peso saludable antes del embarazo y evitar una ganancia excesiva de peso durante el embarazo reduce el riesgo de preeclampsia. La obesidad incrementa la inflamación y la resistencia a la insulina, exacerbando la disfunción endotelial y aumentando el riesgo de presentar preeclampsia.

El ejercicio físico moderado de forma regular, de al menos 150 minutos semanales repartidos por

lo menos en tres sesiones, mejora la salud cardiovascular, reduce la inflamación y la resistencia a la insulina, factores clave en la prevención de la preeclampsia.

»» 6. Agradecimientos

La investigación científica es uno de los pilares fundamentales en la formación médica profesional. Por esta razón, agradecemos al comité editorial y a los pares revisores de la Revista de la Facultad de Salud Pública por permitirnos compartir con la comunidad científica esta investigación, que ayudará a un adecuado manejo para la prevención de la preeclampsia y sus probables complicaciones tanto maternas como perinatales y el además complicaciones futuras que pudieran presentarse en la madre como en su hijo.

»» 7. Conflicto de interés

Los autores declaramos no poseer ningún conflictos de interés en la realización de esta investigación.

»» 8. Limitación de responsabilidad

Es responsabilidad de los autores, todos los criterios que se enuncia en el artículo.

»» 9. Fuentes de apoyo

Propia.

»» 10. Referencias Bibliográficas

1. Jeyabalan A, Larkin J. Chronic hypertension in pregnancy: Prenatal and postpartum care [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/chronic-hypertension-in-pregnancy-prenatal-and-postpartum-care/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=19~150&usage_type=default&display_rank=19
2. DynaMed. Hypertensive Disorders of Pregnancy. [Internet]. EBSCO Information Services. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/hypertensive-disorders-of-pregnancy#GUID-21679F83-0974-4C92-9137-A7F56F4E7D70>

3. Augus P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Melvin L, Funai E. Gestational hypertension [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/gestational-hypertension/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8
5. Norwitz ER. Preeclampsia: Antepartum management and timing of delivery [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-antepartum-management-and-timing-of-delivery/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
6. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of Preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jul 26];25(5):101123. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8236336/>
7. Norwitz ER. Eclampsia [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/eclampsia/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=18~150&usage_type=default&display_rank=18
8. Reardon C, Chen F. Critical illness during pregnancy and the peripartum period [Internet]. UpToDate. 2023 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/critical-illness-during-pregnancy-and-the-peripartum-period/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=15~150&usage_type=default&display_rank=15
9. Augus P. Treatment of hypertension in pregnant and postpartum patients [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-pregnant-and-postpartum-patients/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=13
10. Karumanchi SA, Lim K-H, August P. Preeclampsia: Pathogenesis [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
11. Thadhani RI, Maynard SE. Proteinuria in pregnancy: Diagnosis, differential diagnosis, and management of nephrotic syndrome [Internet]. UpToDate. 2023 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/proteinuria-in-pregnancy-diagnosis-differential-diagnosis-and-management-of-nephrotic-syndrome/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=22~150&usage_type=default&display_rank=22
12. Hawkins J, McQuaid-Hanson E. Anesthesia for the patient with preeclampsia [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-the-patient-with-preeclampsia/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9
13. Lee. Men-Jean, Guin D, Hickenbottom S. Headache during pregnancy and postpartum [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/headache-during-pregnancy-and-postpartum/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=20~150&usage_type=default&display_rank=20
14. Norwitz ER. Preeclampsia: Intrapartum and postpartum management and long-term prognosis [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-intrapartum-and-postpartum-management-and-long-term-prognosis/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
15. Wang Y, Wu N, Shen H. A Review of Research Progress of Pregnancy with Twins with Preeclampsia. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 26];14:1999. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8140947/>

16. Singh N, Shuman S, Chiofalo J, Cabrera M, Smith A. Missed opportunities in aspirin prescribing for preeclampsia prevention. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jul 26];23(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10559409/>
17. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel interventions for the prevention of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2020 Feb 2 [cited 2024 Jul 26];22(2):17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237364/>
18. Sium AF, Gudu W, Tolu LB, Birara M, Bekele D. Missed opportunity for aspirin prophylaxis for preeclampsia prevention: a cross-sectional study from Sub-Saharan Africa. *AJOG Glob Reports* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Jul 26];4(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10777106/>
19. Snead CM, Strassberg E, Overcash R, Stark L, Paglia MJ, Schulkin J, et al. Obstetricians' knowledge and practices regarding the management of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jul 26];33(17):2970. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8588994/>
20. Kupka E, Roberts JM, Mahdy ZA, Escudero C, Bergman L, De Oliveira L. Aspirin for preeclampsia prevention in low- and middle-income countries: mind the gaps. *AJOG Glob Reports* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Jul 26];4(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11061325/>
21. August P, Jeyabalan A. Preeclampsia: Prevention [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-prevention/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6
22. DynaMed. Routine Prenatal Care [Internet]. EBSCO Information Services. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: <https://www.dynamed.com/management/routine-prenatal-care-36#GUID-D91EC9A1-6855-4984-9754-AD-BA113C1065>
23. Rezende KB de C, Bornia RG, Rolnik DL, Amim J, Ladeira LP, Teixeira VMG, et al. Performance of the first-trimester Fetal Medicine Foundation competing risks model for preeclampsia prediction: an external validation study in Brazil. *AJOG Glob Reports* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Jul 26];4(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11061323/>
24. DynaMed. Cardiovascular Disease in Pregnancy. [Internet]. EBSCO Information Services. 2024 [cited 2024 Oct 5]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/cardiovascular-disease-in-pregnancy#GUID-95E67848-9E66-49E3-9EAF-B67E8701E515>
25. Magee LA, Khalil A, Kametas N, von Dadelszen P. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Jul 26];226(2):S1196. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367795/>
26. Ilizaliturri AO, Jimenez K, Trejo R, Serpas S. A Quality Improvement Project in Family Medicine Residency Training: Improving Preeclampsia Prevention Through Risk Factor Screening and Low-Dose Aspirin. *Am J Public Health* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Jul 26];114(Suppl 4):S318. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11096769/>
27. Hernandez F, Chavez H, Goemans SL, Kirakosyan Y, Luevano CD, Canfield D, et al. Aspirin resistance in pregnancy is associated with reduced interleukin-2 (IL-2) concentrations in maternal serum: Implications for aspirin prophylaxis for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2024 Jul 26];37:101131. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210778924001582?via%3Dihub>
28. Su MT, Tsai PY, Wang CY, Tsai HL, Kuo PL. Aspirin facilitates trophoblast invasion and epithelial-mesenchymal transition by regulating the miR-200-ZEB1 axis in preeclampsia. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Jul 26];139:111591. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221003760?via%3Dihub>
29. Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Mendez-Figueroa H, Aagaard KM. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Jul 26];2(4). Available from: [https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333\(20\)30128-2/abstract](https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333(20)30128-2/abstract)
30. Ray JG, Abdulaziz KE, Berger H. Aspirin Use for Preeclampsia Prevention Among Women With

- Prepregnancy Diabetes, Obesity, and Hypertension. *JAMA* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jul 26];327(4):388. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8790661/>
31. Rolnik DL, Syngelaki A, O’Gorman N, Wright D, Nicolaides KH, Poon LC. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effects of aspirin on maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and placental growth factor trajectories in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 26];0(0). Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(23\)02190-7/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(23)02190-7/abstract)
 32. DynaMed. Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets (HELLP) Syndrome [Internet]. EBSCO Information Services. 2023 [cited 2024 Oct 5]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/hemolysis-elevated-liver-enzymes-low-platelets-hellp-syndrome#GUID-18970F8B-C356-48F4-BB0D-2DD4147567E2>
 33. Sibai B. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) [Internet]. UpToDate. 2023 [cited 2024 Oct 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hellp-syndrome-hemolysis-elevated-liver-enzymes-and-low-platelets/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=17~150&usage_type=default&display_rank=17
 34. Sinha N, Singh S, Agarwal M, Manjhi PK, Kumar R, Singh SK, et al. A Randomized Controlled Study Comparing the Efficacy of 75mg Versus 150mg Aspirin for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women. *Cureus* [Internet]. 2023 May 31 [cited 2024 Jul 26];15(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10311037/>
 35. Lin L, Huai J, Li B, Zhu Y, Juan J, Zhang M, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Jul 26];226(2):251.e1-251.e12. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00869-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00869-3/fulltext)
 36. Muldoon KA, McLean C, El-Chaár D, Corsi DJ, Rybak N, Dagvadorj A, et al. Persisting risk factors for preeclampsia among high-risk pregnancies already using prophylactic aspirin: a multi-country retrospective investigation. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 26];36(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijmf20>
 37. Tousty P, Fraszczyk-Tousty M, Dzidek S, Jasiak-Jóźwik H, Michalczyk K, Kwiatkowska E, et al. Low-Dose Aspirin after ASPRE—More Questions Than Answers? Current International Approach after PE Screening in the First Trimester. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Jul 26];11(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10295279/>
 38. Walsh SW, Strauss JF. The Road to Low-Dose Aspirin Therapy for the Prevention of Preeclampsia Began with the Placenta. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Jul 26];22(13). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268135/>
 39. Sharma D, Kozanoğlu I, Ataga KI, Benachi A, Büyükkurt S, Lanzkron S, et al. Managing sickle cell disease and related complications in pregnancy: results of an international Delphi panel. *Blood Adv* [Internet]. 2024 Feb 2 [cited 2024 Jul 26];8(4):1018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10879679/>
 40. Zeevi G, Braun M, Neshet E, Wiznitzer A, Wal-fisch A, Hadar E, et al. Perinatal Outcomes after Liver Transplantation: Is There a Role for Aspirin Treatment? *J Clin Med* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Jul 26];12(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10253914/>
 41. Ayyash M, Goyert G, Garcia R, Khangura R, Pitts D, Jacobsen G, et al. Efficacy and Safety of Aspirin 162 mg for Preeclampsia Prophylaxis in High-Risk Patients. *Am J Perinatol* [Internet]. 2024 Jun 3 [cited 2024 Jul 26];41(S 01):E2410–7. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-1771260>
 42. Bruno AM, Allshouse AA, Metz TD, Theilen LH. Hypertensive disorders of pregnancy pre- and postaspirin guideline publication in individuals with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jul 26];5(4):100877. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10108661/>
 43. Myers SO, Luke S, Ramey-Collier KL, Truong T, Weaver K, Swamy GK, et al. Factors Associated with Guideline Concordant Clinician Counseling about Low-Dose Aspirin to Prevent Preeclampsia in Nulliparous Patients. *Am J Perinatol* [Inter-

- net]. 2024 May 28 [cited 2024 Jul 26];41(Suppl 1):e2004. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10764634/>
44. Eslamian L, Ahmadi M, Ahmadi M. Prescribing Aspirin for Preeclampsia Prevention in Pregnant Women During COVID-19: Should or Shouldn't? *Iran J Pharm Res IJPR* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 26];20(1):1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8170762/>
45. Lewkowicz AK, Rouse DJ. Miscommunication About Low-Dose Aspirin for Preeclampsia Prevention—Further Support for Universal Prophylaxis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Jul 26];4(10):e2130960–e2130960. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785604>
46. Boelig RC, Wanees M, Zhan T, Berghella V, Roman A. Improving Utilization of Aspirin for Prevention of Preeclampsia in a High-Risk Urban Cohort: A Prospective Cohort Study. *Am J Perinatol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Jul 26];38(6):544. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491097/>
47. Bekele D, Gudu W, Tolu LB, Birara M, Sium AF. Preeclampsia prevention: a survey study on knowledge and practice among prenatal care providers in Ethiopia. *AJOG Glob Reports* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Jul 26];4(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10839527/>
48. Cunha Filho EV da, Rodrigues TCGF, Sandrim VC, Veiga EC de A, Cavalli RC. Prediction and prevention of preeclampsia by physicians in Brazil: An original study. *Front Glob Women's Heal* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 26];3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9627166/>