Salud ConCiencia ISSN: 2953-5247
Vol. 2 Núm. 2 (2023), e36
https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e36

Área: Medicina
Artículo de revisión

Estrategias terapéuticas futuras para la preeclampsia basadas en la reducción del estrés oxidativo

Future therapeutic strategies for preeclampsia based on reducing oxidative stress

Stefany Salomé Calle Criollo[1][0009-0000-9488-8597], Freddy Rosendo Cárdenas Heredia [1][0000-0002-2582-0430]

[1, 2] Universidad Católica de Cuenca (UCACUE),
Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107. Cuenca. Ecuador

[1] stefany.calle12@hotmail.com, [2] fcardenash@ucacue.edu.ec

Recibido: 2023-08-25
Revisado: 2023-09-03 al 2023-09-21
Corregido: 2023-09-30
Aceptado: 2023-10-05
Publicado: 2023-10-15

Salud ConCiencia
ISSN: 2953-5247

Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)
Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.
The contents of this article are under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license. The authors retain the moral and patrimonial rights of their works.

Resumen

Introducción: la preeclampsia (PE) es una condición que ocurre después de la semana 20 de gestación, con hipertensión y proteinuria, con prevalencia global del 4.6%.
Objetivo: describir las estrategias terapéuticas futuras para la preeclampsia basadas en la reducción del estrés oxidativo
Desarrollo: los antioxidantes y compuestos antiinflamatorios ofrecen promesas en la PE, pero necesitan validación en ensayos clínicos. Personalización, riesgos y beneficios, mecanismos, interacciones y efectos secundarios requieren atención. La N-acetilcisteína reduce significativamente los niveles de malondialdehído (MDA), IL-8 y homocisteína en pacientes con preeclampsia. Sin embargo, no tiene un efecto significativo en los niveles de PCR, TNF-α e IL-6. En cuanto a la aspirina, se observa un efecto positivo en la prevención de la preeclampsia, especialmente cuando se administra en dosis bajas. La pravastatina reduce la incidencia de preeclampsia en un 61%. La terapia combinada de Danshen y sulfato de magnesio mejora la tensión arterial, la proteína urinaria, los niveles de TNF-α, el estrés oxidativo y eficacia terapéutica en la preeclampsia grave.
Conclusiones: estos hallazgos sugieren diversas intervenciones prometedoras en la preeclampsia, pero se necesita más investigación.
Palabras clave: drogas en investigación, estrés oxidativo, preeclampsia, terapéutica.
Abstract

Introduction: preeclampsia (PE) is a condition that occurs after the 20th week of gestation, with hypertension and proteinuria, with a global prevalence of 4.6%.
Objective: to describe future therapeutic strategies for preeclampsia based on the reduction of oxidative stress.
Development: antioxidants and anti-inflammatory compounds offer promise in PE but need validation in clinical trials. Personalization, risks and benefits, mechanisms, interactions and side effects require attention. N-acetylcysteine significantly reduces malondialdehyde (MDA), IL-8 and homocysteine levels in patients with preeclampsia. However, it has no significant effect on CRP, TNF-α and IL-6 levels. As for aspirin, a positive effect on the prevention of preeclampsia is observed, especially when administered in low doses. Pravastatin reduces the incidence of preeclampsia by 61%. Combined therapy of Danshen and magnesium sulfate improves blood pressure, urinary protein, TNF-α levels, oxidative stress and therapeutic efficacy in severe preeclampsia.
Conclusions: these findings suggest several promising interventions in preeclampsia, but more research is needed.
Keywords: investigational drugs, oxidative stress, preeclampsia, therapeutics.

Calle Criollo SS, Cárdenas Heredia FR. Estrategias terapéuticas futuras para la preeclampsia basadas en la reducción del estrés oxidativo. Salud ConCienc. [Internet]. 15 de octubre de 2023 [citado 16 de octubre de 2023];2(2):e36. https://doi.org/10.55204/scc.v2i2.e36

1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) se caracteriza por un primer episodio de hipertensión con proteinuria o disfunción de órganos después de la semana 20 de gestación (1). La prevalencia global se ha estimado en

4.6% de los partos, pero las tasas regionales reportadas variaron entre 1% y 5.6% (2). El desarrollo suele se multifactorial y se han descrito varios factores predisponentes como isquemia placentaria multiorgánica, vasoconstricción generalizada, microembolia, disfunción de las células endoteliales, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y estrés oxidativo (SO) (3).

Su patogénesis está mediada por una biodisponibilidad alterada del óxido nítrico (NO) y el daño tisular causado por aumento de los niveles de especies reactivas del oxígeno (ROS) (4). Además, el superóxido (O2 -) inactiva rápidamente el NO y forma peroxinitrito (ONOO-). Se sabe que el ONOO- se acumula en los tejidos placentarios y daña la función placentaria (5,6). Además, las ROS podrían estimular la adhesión y agregación plaquetaria, lo que provocaría una coagulopatía intravascular, causando infarto placentario y deterioro del flujo sanguíneo uteroplacentario (7). Estos trastornos podrían conducir a la reducción del oxígeno y los nutrientes necesarios para el desarrollo normal del feto, lo que daría lugar a una restricción del crecimiento fetal (8).

Los trastornos hipertensivos del embarazo (incluyendo la preeclampsia) son la segunda causa más común (detrás de la hemorragia) de muerte materna en el mundo (entre 7 a 14% de las muertes), causando un estimado de 62,000-77,000 muertes por año (9,10). La mortalidad materna es mayor en un embarazo preeclámptico que en uno no preeclámptico (aOR 3,73) (11). El riesgo de muerte fetal en los embarazos preeclámpticos es mayor que en los no preeclámpticos (ORa 3,12) (11), como consecuencia de la restricción del crecimiento fetal y el desprendimiento prematuro de placenta. Las tasas elevadas de partos prematuros indicados médicamente también provocan un aumento de las muertes neonatales, que son 2,7 veces superiores (aOR 2,7) a las de los embarazos que dan lugar a un parto a término (2,11).

Al igual que ocurre con la hipertensión crónica, los datos sugieren que la preeclampsia tiene secuelas importantes en etapas posteriores de la vida. Por lo tanto, un conocimiento profundo de la patogénesis y sobre todo posibles tratamientos en las vías del estrés oxidativo, con sus implicaciones en los resultados de salud a corto y largo plazo es crucial para proporcionar una atención óptima a las pacientes embarazadas (12).

En los últimos años, ha surgido un interés creciente en el estudio de estrategias terapéuticas futuras para la preeclampsia basadas en la reducción del estrés oxidativo. Numerosos estudios han investigado el uso de antioxidantes y compuestos con propiedades antiinflamatorias para contrarrestar el estrés oxidativo en modelos animales y cultivos celulares relacionados con la preeclampsia. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo recopilar y analizar la evidencia científica disponible sobre las estrategias terapéuticas futuras para la preeclampsia basadas en la reducción del estrés oxidativo. Se examinarán estudios experimentales y clínicos que evalúen el efecto de diferentes agentes antioxidantes y antiinflamatorios en la prevención y el tratamiento de la preeclampsia. Además, se explorarán las posibles vías de señalización molecular implicadas en el estrés oxidativo y su relación con el desarrollo de la preeclampsia. Se espera que esta revisión bibliográfica proporcione una visión integral de las estrategias terapéuticas futuras para la preeclampsia basadas en la reducción del estrés oxidativo, lo que puede contribuir al desarrollo de

enfoques más efectivos y seguros para prevenir y tratar esta enfermedad grave durante el embarazo.

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica compleja, diagnosticada por hipertensión de aparición súbita (>20 semanas de gestación) y al menos otra complicación asociada, como proteinuria, disfunción de órganos maternos o disfunción uteroplacentaria (restricción del crecimiento fetal o desequilibrio angiogénico) (2).

La prevalencia global de toda la preeclampsia se ha estimado en el 4,6% de los partos, pero las tasas regionales notificadas varían entre el 1% y el 5,6% (13). En los casos notificados, la prevalencia de la preeclampsia pretérmino es <1% (14). La prevalencia es generalmente menor en los países de ingresos bajos y medios (PIBM) (excepto en el África subsahariana) que en los países de ingresos altos (PIB) (11,15); sin embargo, es probable que las diferencias en la clasificación, el acceso a la atención prenatal y la falta de notificación en los PIBM afecten a los datos de prevalencia (16). Además, la mayoría de las investigaciones sobre la preeclampsia se llevan a cabo en países de ingresos altos, lo que puede dar lugar a sesgos y problemas de generalización en las poblaciones muestreadas y en las preguntas de investigación planteadas (12).

Los trastornos hipertensivos del embarazo (incluida la preeclampsia) son la segunda causa más común (por detrás de las hemorragias) de mortalidad materna en todo el mundo (14% de las muertes), causando unas 62.000-77.000 muertes al año (10). La mortalidad materna es mayor en un embarazo preeclámptico que en uno no preeclámptico (aOR 3,73) (11). El riesgo de muerte fetal en los embarazos preeclámpticos es mayor que en los no preeclámpticos (ORa 3,12) como consecuencia de la RCU y el desprendimiento prematuro de placenta. Las tasas elevadas de partos prematuros indicados médicamente también provocan un aumento de las muertes neonatales, que son 2,7 veces superiores a las de los embarazos que dan lugar a un parto a término (11).

La PE se clasifica en función de la edad gestacional en el momento de la presentación clínica (Recuadro 1). La Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) clasifica la preeclampsia en pretérmino (parto <37 semanas de gestación), a término (parto ≥37 semanas de gestación) y postparto . También se utilizan las clasificaciones de preeclampsia de inicio precoz (parto <34 semanas de gestación) y preeclampsia de inicio tardío (parto ≥34 semanas de gestación) (17).

La preeclampsia se asocia a complicaciones como eclampsia (convulsiones), accidente cerebrovascular hemorrágico, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y bajo recuento de plaquetas (síndrome HELLP), desprendimiento de placenta, insuficiencia renal y edema pulmonar (18). Todas las mujeres con preeclampsia corren el riesgo de sufrir un rápido deterioro y una enfermedad grave, independientemente del momento de aparición (19); por lo tanto, las directrices de la ISSHP ya no apoyan la clasificación de preeclampsia "grave" o "leve" en embarazos en curso. El síndrome HELLP o la eclampsia pueden ser subtipos graves de preeclampsia con afectación principalmente hepática o neurológica, respectivamente (20).

Existen muchos factores de riesgo identificados como asociados a la preeclampsia; sin embargo,

individualmente, ninguno de ellos tiene un poder fuerte para predecir el riesgo de preeclampsia e, incluso combinados, su poder predictivo es débil (12).

Aunque la fisiopatología de los trastornos hipertensivos del embarazo no se conoce por completo, entre los factores que se han propuesto se encuentran la disfunción placentaria y los cambios inmunológicos que culminan en una mala perfusión uteroplacentaria (Figura 1). Es importante destacar que los mecanismos subyacentes que se cree que contribuyen a la disfunción vascular en la preeclampsia son similares a los de las enfermedades cardiovasculares y ateroscleróticas en personas no embarazadas, estas similitudes pueden ayudar a explicar por qué la preeclampsia se asocia a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en etapas posteriores (12).

En el embarazo normal, los citotrofoblastos invaden el miometrio uterino y las arterias espirales para crear una rica red de anastomosis vasculares que, en última instancia, perfundirán la placenta y feto (21). En pacientes con preeclampsia, los citotrofoblastos no desarrollan el fenotipo invasivo necesario para crear estas anastomosis robustas, lo que conduce a una invasión endovascular disminuida y poco profunda de las arterias espirales (22). Estos vasos sanguíneos anormales tienen un calibre estrecho, lo que provoca isquemia placentaria y una transferencia de oxígeno ineficaz (23).

En un embarazo normal, existe una "tolerancia inmunitaria", debida en gran parte a cambios en el sistema inmunitario materno que rodea a las células T (24). En embarazos no afectados por la preeclampsia, las células Th1 y Th2 existen en armonía para evitar la inflamación excesiva y el rechazo fetal. En los modelos de preeclampsia, este equilibrio se altera y muchas células T cambian a un fenotipo Th1, como las de las enfermedades autoinmunes crónicas (21). Las células Th1 promueven la inflamación a través de citocinas proinflamatorias, autoanticuerpos y aumento del estrés oxidativo, lo que agrava aún más el daño y la isquemia observados en la preeclampsia (24).

El complejo proceso de desarrollo de la preeclampsia puede verse facilitado por una combinación de placentación anormal e isquemia, que da lugar a la liberación de proteínas proinflamatorias y antiangiogénicas en la circulación materna, lo que en última instancia provoca una disfunción endotelial que conduce al síndrome clínico observado en las pacientes con preeclampsia. Los dos biomarcadores más estudiados e implicados, especialmente en relación con el desarrollo de la preeclampsia, son la tirosina quinasa-1 soluble similar al FMS (sFlt-1) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) (5). El sFlt-1 es un factor antiangiogénico que inhibe la neovascularización (25). Se encuentran niveles más altos de sFlt-1 en pacientes con preeclampsia y en las placentas de pacientes con preeclampsia (26). Los niveles de PlGF son más bajos, y la proporción entre sFlt-1 y PlGF es elevada en pacientes con preeclampsia (27).

Las dos estrategias activas que se persiguen para disminuir los resultados adversos a corto y largo plazo causados por la preeclampsia son predecir quién tiene un alto riesgo de desarrollar la enfermedad (cribado de la preeclampsia) y utilizar pruebas como complemento diagnóstico para excluir la probabilidad de que una mujer padezca preeclampsia (28).

-Cribado al inicio del embarazo

Las estrategias de cribado actuales se basan en el uso combinado de factores de riesgo clínicos, biomarcadores plasmáticos o séricos maternos y modalidades de diagnóstico por imagen como el análisis de la forma de onda de la velocidad del flujo Doppler de la arteria uterina. Estos métodos se integran de forma variable en algoritmos predictivos utilizados para estratificar la vigilancia prenatal e identificar a las mujeres más adecuadas para el tratamiento profiláctico con aspirina. Se han descrito muchos predictores en estudios de investigación primaria, y en una revisión general de 2019 se identificaron 90 predictores y 52 modelos de predicción. Sin embargo, la validación independiente y externa de los modelos de predicción es poco frecuente (29).

Debido a que el rendimiento predictivo de usar factores de riesgo clínicos (30) o biomarcadores séricos solos (31) es modesto, los investigadores han intentado mejorar la capacidad predictiva combinando variables, como variables demográficas maternas, relacionadas con la comorbilidad y con el embarazo, niveles circulantes de biomarcadores (típicamente PlGF y proteína plasmática A asociada al embarazo) y formas de onda de velocidad de flujo Doppler de la arteria uterina (medidas alrededor de las 13 semanas de gestación), en un algoritmo. Se ha informado de que uno de estos algoritmos tiene una mayor tasa de detección de preeclampsia subsiguiente (tasa de detección del 42.5%) que el uso exclusivo de factores de riesgo clínicos (30.4%) (30).

La investigación también se ha centrado en el uso de biomarcadores como complementos diagnósticos en mujeres con sospecha de preeclampsia; estas pruebas pueden ayudar a aclarar la probabilidad de preeclampsia cuando el cuadro clínico es incierto. Se han descrito numerosos biomarcadores potenciales de preeclampsia, pero pocos han sobrevivido a una evaluación prospectiva en estudios de cohortes o han sido evaluados en ensayos controlados aleatorizados. En embarazos sanos, la concentración de PlGF (una proteína proangiogénica secretada por la placenta) en circulación aumenta a medida que avanza la gestación antes de disminuir hacia el término y disminuye en mujeres con preeclampsia (32,33).

Por el contrario, las concentraciones circulantes de sFlt-1, que aumentan hacia el término en embarazos sanos, son elevadas en la circulación de la preeclampsia. El hallazgo de que concentraciones bajas de PlGF y altas de sFlt-1 preceden en algunas semanas al diagnóstico clínico de PE permite su uso potencial como coadyuvantes diagnósticos (32).

Estas pruebas basadas en factores angiogénicos tienen características de alto rendimiento, en particular para apoyar la posibilidad de que una mujer con sospecha de preeclampsia y un resultado normal de la prueba es poco probable que necesite un parto inminente por preeclampsia. Por ejemplo, la prueba de PlGF circulante en un umbral de 100 pg/mL tiene una sensibilidad del 96% y un valor predictivo negativo del 98% para el diagnóstico de preeclampsia en un plazo de 14 días, por encima de variables clínicas como la medición de la presión arterial y los marcadores sanguíneos (p. ej., ácido úrico y alanina aminotransferasas) (34). De manera similar, la prueba de un cociente sFlt-1 a PlGF de 38 o inferior tuvo una sensibilidad del 80% y un valor predictivo negativo del 99.3% para detectar preeclampsia en los 7 días

siguientes (35)

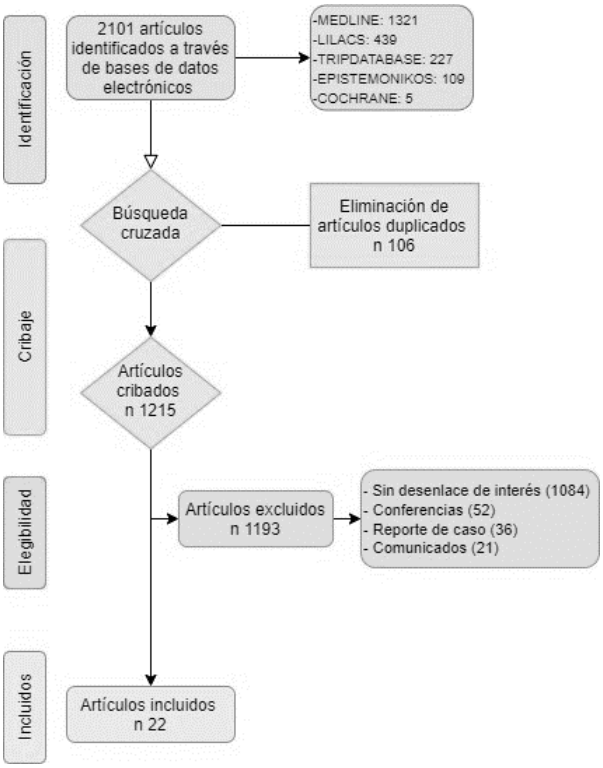
2. DESARROLLO

Se diseñaron búsquedas concatenadas para las bases de datos, usando lenguaje controlado basado en Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), contando con la ayuda de operadores booleanos: and, not, or.

-Términos MeSH: ((“Pre-Eclampsia/diagnosis"[Mesh] OR “Pre-Eclampsia/diagnostic imaging"[Mesh] OR “Pre-Eclampsia/drug therapy"[Mesh] OR “Pre-Eclampsia/epidemiology"[Mesh] OR “Pre-Eclampsia/mortality"[Mesh] OR "Pre-Eclampsia/prevention and control"[Mesh] OR "Pre-Eclampsia/surgery"[Mesh] OR "Pre-Eclampsia/therapy"[Mesh])) AND "Oxidative Stress"[Mesh]

-Términos DeCS: preeclampsia, estrés oxidativo, tratamiento, biomarcadores.

Luego de eliminar las copias y los estudios que no cumplían con los requisitos de selección, se incorporaron al análisis un total de 22 estudios (como se indica en el flujograma 1) a partir de la búsqueda inicial que generó 2010 registros en bases de datos bibliográficas.



Flujograma 1. Estrategia de selección de búsqueda de artículos. Realizado por: Los Autores

2.1 Estudios experimentales y clínicos que investiguen el efecto de antioxidantes y compuestos antiinflamatorios en modelos animales y cultivos celulares relacionados con la preeclampsia.

-Fitobiliproteínas de espirulina máxima: estas fitobiliproteínas mostraron efectos positivos en la preeclampsia al mejorar la presión arterial sistólica, el metabolismo de la glucosa, el aumento de peso y la contractilidad vascular. También tuvieron un efecto antioxidante (36).

- Pirroloquinolina quinona (PQQ): la PQQ demostró mejoras en la preeclampsia al inhibir NF-κB y promover la vía antioxidante Nrf2 en ratas (37).

- Extracto de soja (Glycine max): este extracto redujo los niveles de sFlt-1, lo que sugiere un

potencial tratamiento para la preeclampsia al reducir los factores antiangiogénicos (38).

- L-arginina: reducir el daño en las células hepáticas en modelos de preeclampsia en ratones (39).

- Glibenclamida: mejoró la función endotelial al aumentar los niveles de óxido nítrico y reducir la generación de ROS en células endoteliales (40).

- HTHQ: redujo la hipertensión, la proteinuria y mejoró el crecimiento fetal en ratones con preeclampsia al reducir el estrés oxidativo y la apoptosis de las células endoteliales (41).

- MitoQ: alivió la preeclampsia en etapas tardías del embarazo, pero exacerbó los síntomas en etapas tempranas, sugiriendo que la terapia antioxidante debe ser cautelosa (42).

- Tocotrienoles: se sugieren como una opción prometedora para la prevención de la preeclampsia (43).

- Irisina: acción antiapoptótica de la irisina en modelos de placenta expuestos a hipoxia/reoxigenación (44).

- Atractilenolide: en células HTR-8/SVneo, analizando viabilidad, proliferación, migración y apoptosis (45).

- Resveratrol: centrándose en citocinas inflamatorias y la actividad antioxidante (46).

- Ácido acetilsalicílico y quercetina: se investigó la combinación de quercetina y aspirina en un modelo de rata con preeclampsia (47).

- Alfa-1 microglobulina recombinante humana: se evaluó la rA1M en la reducción de la hipertensión gestacional y el estrés en la placenta y los riñones (48).

- Metformina: Se estudiaron los efectos de la MET en trofoblastos preeclámpticos y su impacto en la piroptosis y el metabolismo (49).

- Silibinina: se evaluaron los efectos del sobrenadante de monocitos en células HUVEC, incluyendo la producción de óxido nítrico y la peroxidación lipídica (50).

- Mangiferina: se analizó la mangiferina en un modelo de ratón de preeclampsia, incluyendo su impacto en la vía PI3K/Akt/mTOR y el estrés oxidativo (51).

- Gluconato de zinc: se evaluaron los efectos del ZG en un modelo animal de preeclampsia, incluyendo la presión arterial y el equilibrio angiogénico (52).

- Gluconato de magnesio: se investigó la eficacia del Mg-gluconato como posible tratamiento sustituto al MgSO4 en casos de preeclampsia severa (53).

Tabla 1. Estudios experimentales y clínicos que investiguen el efecto de antioxidantes y compuestos antiinflamatorios en modelos animales y cultivos celulares relacionados con la preeclampsia

Autor/ año	Diseño del estudio	Objetivo	Compuesto	Nivel de acción
Castro et al. (36)/2018	Experimental en ratas Wistar.	Determinar si las fitobiliproteínas de Espirulina máxima podrían prevenir los efectos cardiovasculares y metabólicos en un modelo de preeclampsia en ratas.	Fitobiliproteínas de espirulina máxima	Tuvieron un efecto positivo al prevenir o revertir los efectos negativos en la presión arterial sistólica, el metabolismo de la glucosa, el aumento de peso y la contractilidad vascular en este modelo de preeclampsia. También se observó un impacto en las actividades de enzimas antioxidantes y en los niveles de un marcador de estrés oxidativo (MDA), lo que sugiere un efecto a nivel antioxidante.
Wang et al. (37)/2022	Experimental en ratas.	investigar el efecto protector de la suplementación dietética de PQQ en modelos de ratas con características similares a la PE	Pirroloquinolina quinona	La PQQ se administró a ratas con un modelo similar a la preeclampsia inducido por L-NAME. Los resultados mostraron que la PQQ mejoró las manifestaciones clínicas y los resultados del embarazo al inhibir NF-κB y promover la vía antioxidante Nrf2.
Indriyani et al.	Experimental in vitro	Determinar el efecto del extracto de soja en los niveles de sFlt-1 en cultivos de	Extracto de soja (Glycine max).	El extracto de soja tuvo un efecto significativo en la reducción de los niveles de sFlt-1 en los cultivos de HUVECs expuestos al plasma de preeclampsia, lo que

(38)/2023		células endoteliales de vena umbilical humana (HUVECs) expuestos a plasma de preeclampsia.		sugiere un potencial para tratar la preeclampsia al reducir los factores antiangiogénicos.
Soetrisno et al. (39)/2019	Experimental en ratones	Investigar el efecto de la L-arginina en el daño de las células hepáticas en un modelo de preeclampsia en ratones	L-arginina	Se sugiere que la administración de L-arginina puede reducir el daño en las células hepáticas en el modelo de preeclampsia en ratones
Nunes et al. (40)/2022	Experimental in vitr	Evaluar el efecto antioxidante de la glibenclamida (GB) en la síntesis de óxido nítrico (NO), el estrés oxidativo y la capacidad antioxidante en células endoteliales incubadas con plasma de mujeres embarazadas con preeclampsia (PE) y mujeres embarazadas normotensas (NT)	Glibenclamida (GB).	Los resultados mostraron que el tratamiento con GB aumentó los niveles de NO/NOx, mejoró la capacidad antioxidante y redujo la generación de ROS y la peroxidación lipídica en las células endoteliales incubadas con plasma de ambas grupos de mujeres.
Jiang et al. (41)/2021	Experimental en ratones y células endoteliales humanas	Investigar el efecto de HTHQ en la preeclampsia y sus mecanismos.	HTHQ.	HTHQ redujo la hipertensión, la proteinuria y mejoró el crecimiento fetal en ratones con preeclampsia. También redujo marcadores de preeclampsia y restauró el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). HTHQ redujo el estrés oxidativo y la apoptosis de las células endoteliales al aumentar Nrf2 y HO-1. Los resultados en células HUVECs respaldaron estos hallazgos, sugiriendo que HTHQ mejora la preeclampsia al reducir el estrés oxidativo y la apoptosis de las células endoteliales.
Yang et al. (42)/2021	Experimental en ratones y células	Evaluar el potencial del antioxidante MitoQ, dirigido específicamente a las mitocondrias, en la prevención de la preeclampsia	MitoQ	MitoQ alivió la PE inducida por RUPP cuando se administró en etapas tardías del embarazo. Sin embargo, cuando se administró en etapas tempranas del embarazo, exacerbó los síntomas de PE y afectó negativamente la formación de la placenta. Esto se debió a que la administración temprana de MitoQ interfirió con la proliferación, invasión y migración de los trofoblastos, lo que sugiere que la presencia de un nivel moderado de estrés oxidativo es necesario para estos procesos durante el embarazo temprano. Por lo tanto, el estudio concluye que la terapia antioxidante en mujeres embarazadas debe ser considerada con precaución.
Mahady et al. (43)/2022	Revisión de la literatura científica.	Explorar el mecanismo de acción de los tocotrienoles en relación con la prevención de la preeclampsia y su efecto sobre la patofisiología de la enfermedad.	Tocotrienoles	Se sugiere que los tocotrienoles pueden contrarrestar los procesos de estrés oxidativo y respuesta inflamatoria que contribuyen a la preeclampsia, y que podrían ser una opción prometedora para su prevención.
Kohan et al. (44)/2021	Experimental in vitro y ex vivo	Investigar la capacidad de la Irisina para prevenir la apoptosis en la placenta preeclámptica y en modelos de lesión por hipoxia/reoxigenación (H/R) in vitro y ex vivo.	Irisina	Evaluación de la acción antiapoptótica de la Irisina en modelos de placenta expuestos a hipoxia/reoxigenación, con enfoque en la reducción de señalización proapoptótica y la activación de vías de reparación del ADN, así como su influencia en la vía de señalización Akt para mejorar la supervivencia celular.
Liu et al. (45)/2021	Estudio experimental in vitro.	Investigar los efectos del ATL en la apoptosis y el estrés oxidativo en células HTR-8/SVneo durante el desarrollo de la preeclampsia.	Atractilenolide, un agente natural chino aislado de la hierba Atractylodes macrocephala.	El estudio se centró en analizar los efectos de ATL en la viabilidad celular, proliferación, migración, apoptosis y niveles de especies reactivas de oxígeno en células HTR-8/SVneo. Se investigó el mecanismo de acción a través de la vía de señalización MAPK/ERK.
Lang et al. (46)/2023	Estudio experimental en modelo animal.	Investigar los efectos del resveratrol en la lesión de múltiples órganos y el metabolismo energético en un modelo de preeclampsia, así como su posible mecanismo de acción.	Resveratrol	El estudio se centró en analizar los efectos del resveratrol en los niveles de citocinas inflamatorias (IL-6 y TNF-α), la actividad de la enzima superóxido dismutasa, la concentración de malondialdehído, los niveles de ácido láctico, piruvato y epinefrina, así como la expresión de la enzima piruvato deshidrogenasa quinasa 4 en tejidos de pulmón, riñón y corazón en un modelo de preeclampsia en ratas inducido por L-NAME.
Chen et al. (47)/2022	Estudio experimental en modelo animal.	Evaluar si la quercetina puede mejorar el efecto del ácido acetilsalicílico (aspirina) en la prevención de la preeclampsia	Ácido acetilsalicílico (aspirina) y quercetina.	El estudio se enfocó en evaluar los efectos de la combinación de quercetina y aspirina en la reducción de la presión arterial sistólica, la proteinuria, la producción de citocinas proinflamatorias y la polarización de macrófagos decidual tipo M1 en un modelo de rata con preeclampsia inducida por lipopolisacáridos (LPS).
Erlandsson et al. (48)/2019	Estudio experimental en modelo animal.	Evaluar el potencial terapéutico de la alfa-1 microglobulina recombinante humana (rA1M) para aliviar las manifestaciones de la preeclampsia observadas en un modelo de ratón Storkhead box 1 de preeclampsia.	Alfa-1 microglobulina recombinante humana	El estudio se centró en evaluar los efectos de la rA1M en la reducción de la hipertensión gestacional, el estrés hipóxico y nitrativo en la placenta, y la protección de los tejidos (placenta y riñones) contra el daño celular, mejorando su función.
Zhang et al. (49)/2021	Experimental in vitro.	Investigar el papel de la MET en la prevención de la piroptosis mediada por el inflamasoma NLRP3 y la reprogramación del metabolismo en trofoblastos en el contexto de la preeclampsia.	Metformina	Evaluación de los efectos de la MET en la piroptosis inducida por el inflamasoma NLRP3 y la reprogramación del metabolismo en trofoblastos preeclámpticos a través de la inhibición de la señalización TLR4/NF-κB y la modulación de la expresión de PFKFB3, un regulador clave del metabolismo glicolítico
Gomes et al. (50)/2021	Experimental in vitro	Investigar si el sobrenadante de monocitos de mujeres embarazadas preeclámpticas y normotensas, cultivados in vitro con silibinina, puede modular el estrés oxidativo en células endoteliales umbilicales humanas (HUVEC).	Silibinina	Evaluación de los efectos del sobrenadante de monocitos en las HUVEC, incluyendo la producción de óxido nítrico (NO), nitrito, nitrato, peroxidación lipídica y la expresión de la hemooxigenasa-1 (HO-1).
Huang et al. (51)/2020	Experimental en animales (ratones).	Investigar los efectos de la mangiferina en un modelo de ratón de preeclampsia, incluyendo la reducción de la presión arterial sistólica elevada, la proteinuria y la regulación de la expresión de factores relacionados con la preeclampsia y el estrés oxidativo.	Mangiferina	Evaluación de los efectos de la mangiferina en el modelo de ratón de preeclampsia, incluyendo la activación de la vía PI3K/Akt/mTOR y la reducción del estrés oxidativo en la placenta y la sangre.
Lang et al. (52)/2022	Experimental en animales.	Investigar si la suplementación de ZG puede mejorar los signos tempranos, los resultados adversos del embarazo y los procesos patogénicos de la PE en un modelo animal	Gluconato de zinc	Evaluación de los efectos del ZG en un modelo animal de PE, incluyendo la presión arterial, la proteína en la orina, los resultados del embarazo, el estrés oxidativo, la inflamación y el equilibrio angiogénico.
Rangel et al. (53)/2022	Experimental en animales.	Evaluar el potencial de la gluconato de magnesio como tratamiento alternativo para la preeclampsia con características severas, en comparación con el MgSO4	Gluconato de magnesio (Mg-gluconato)	Investigación de la eficacia del Mg-gluconato como un posible tratamiento sustituto al MgSO4 en casos de preeclampsia con características severas, considerando su capacidad antioxidante y su capacidad para inhibir la peroxidación lipídica.

Abreviaturas: PQQ: Pirroloquinolina quinona,ZG Gluconato de zinc, MgSO4: sulfato de magnesio, PE: preeclampsia, MET: Metformina, rA1M: Alfa-1 microglobulina recombinante humana, ATL: Atractilenolide, HTHQ: 1-O-Hexyl-2,3,5-trimethylhydroquinone

Realizado por: Los Autores

2.2 Eficacia y seguridad de diferentes agentes antioxidantes y antiinflamatorios utilizados en el tratamiento de la preeclampsia en estudios clínicos.

Se investigaron los efectos de la N-acetilcisteína (N-AC) en varios marcadores de salud. Se observó que la N-AC tuvo un impacto significativo en la reducción de los niveles de malondialdehído (MDA) en el plasma, indicando una disminución en el estrés oxidativo. Además, redujo de manera significativa los niveles de IL-8, lo que sugiere una reducción en la inflamación. También se observó una disminución significativa en los niveles de homocisteína. Sin embargo, la suplementación no tuvo un efecto significativo en los niveles de otros marcadores inflamatorios como PCR, TNF-α e IL-6 (54).

En un estudio separado, se investigaron el uso de aspirina en la prevención de la preeclampsia y encontraron que la administración diaria de una dosis baja de 75 mg de aspirina tuvo un efecto positivo en la prevención de esta complicación en la mayoría de los estudios revisados (55). Por otro lado, se llevó a cabo una investigación que demostró que el tratamiento con pravastatina redujo la incidencia de preeclampsia en un notable 61% (56). Además, se realizaron un estudio donde después de 7 días de tratamiento, se observó una significativa reducción en la presión arterial diastólica y sistólica, así como en la proteína urinaria de 24 horas en el grupo de terapia en comparación con el grupo de control, reportando cambios en los niveles de biomarcadores inflamatorios y de coagulación sanguínea en respuesta al tratamiento (57)

Tabla 2. Eficacia y seguridad de diferentes agentes antioxidantes y antiinflamatorios utilizados en el tratamiento de la preeclampsia en estudios clínicos

Autor/ año	Diseño del estudio	Objetivo	Participantes	Resultados
Faghfouri et al. (54)/2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Determinar la eficacia de la N-AC en la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo	28 estudios	N-AC disminuyó significativamente los niveles de malondialdehído (MDA) con una diferencia de medias estandarizada (SMD) de -1.44 µmol/L (IC del 95%: -2.05, -0.84; p < 0.001). N-AC redujo significativamente los niveles de IL-8 con una diferencia de medias ponderada (WMD) de -2.56 pg/ml (IC del 95%: -3.89, -1.23; p < 0.001). N-AC disminuyó significativamente los niveles de homocisteína con una WMD de -1.45 pg/ml (IC del 95%: -2.74, -0.17; p = 0.027). No se observaron efectos significativos de la suplementación con N-AC en los niveles de PCR (SMD = -0.1 g/L; IC del 95%: -0.52, 0.32; p = 0.647), TNF-α (WMD = -0.2 pg/ml; IC del 95%: -0.65, 0.25; p = 0.378) e IL-6 (WMD = -0.41 pg/ml; IC del 95%: -1.15, 0.32; p = 0.270).
Fakari et al. (55)/2020	Revisión sistemática	Resumir las conclusiones sobre el efecto de la aspirina en la preeclampsia	1765	La aspirina (en la dosis diaria más baja de 75 mg) tiene un efecto positivo en la prevención de la preeclampsia en la mayoría de los estudios y resultados positivos.
Mészáros et al. (56)/2022	Revisión sistemática y metaanálisis	Realizar una revisión de la eficacia y seguridad del uso de pravastatina en la profilaxis y el tratamiento de la preeclampsia.	**1570**	El tratamiento con pravastatina redujo la incidencia de preeclampsia en un 61%
Zhou et al. (57)/2022	**Ensayo clínico aleatorio**	Explorar el efecto de la inyección compuesta de Danshen combinada con sulfato de magnesio en los niveles de TNF-α, NO, estrés oxidativo y la eficacia terapéutica en mujeres con preeclampsia grave	60	Después de 7 días de tratamiento, la presión arterial diastólica (DBP) y sistólica (SBP), así como la proteína urinaria de 24 horas, fueron significativamente más bajos que antes del tratamiento. La proteína urinaria de 24 horas fue notablemente más baja en el grupo de terapia. Después del tratamiento, los niveles de TNF-α en ambos grupos fueron significativamente más altos que antes del tratamiento, mientras que el nivel de NO fue más alto que antes del tratamiento. Además, el nivel de D-D en ambos grupos disminuyó drásticamente en comparación con antes del tratamiento. Además, los parámetros de coagulación sanguínea (Fib, PT y APTT) en ambos grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas después de 7 días. Los contenidos de ALT, AST, BUN y Scr en el grupo de terapia fueron notablemente más bajos que en el grupo de control.

Abreviaturas: N-AC: N-acetilcisteína,

Realizado por: Los Autores

2.3 Estudios experimentales y clínicos sobre el efecto de antioxidantes y antiinflamatorios en modelos

animales y cultivos celulares relacionados con la PE.

La información presentada en esta revisión bibliográfica proporciona una visión intrigante sobre el potencial de antioxidantes y compuestos antiinflamatorios en la prevención y tratamiento de la preeclampsia. Los estudios analizados revelan una serie de compuestos que muestran promesas en la mitigación de los síntomas y efectos adversos asociados con esta enfermedad (36,37). Sin embargo, es importante abordar estas conclusiones con una discusión crítica y destacar los desafíos y áreas pendientes de investigación. En primer lugar, los estudios revisados han demostrado que diversos antioxidantes, como las fitobiliproteínas de espirulina máxima, la pirroloquinolina quinona (PQQ), los tocotrienoles y el resveratrol, poseen propiedades que pueden contrarrestar el estrés oxidativo y la inflamación, dos características fundamentales de la PE (36,37,43,46).

Estos hallazgos son alentadores, ya que ofrecen nuevas perspectivas sobre posibles intervenciones farmacológicas para mejorar la salud materna y fetal en casos de PE. Además, se destacan otros compuestos como la metformina, la silibinina, la mangiferina y el gluconato de zinc, que también han mostrado efectos beneficiosos en la PE, ya sea al mejorar el metabolismo de la glucosa, reducir la inflamación o restaurar el equilibrio de factores angiogénicos (49) (50) (51) (52). Los resultados sugieren una variedad de enfoques terapéuticos potenciales que podrían adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios mencionados se han realizado en modelos experimentales o en cultivos celulares, lo que implica que sus resultados deben validarse en ensayos clínicos en humanos antes de que se puedan considerar opciones terapéuticas definitivas.

Además, se requieren ensayos clínicos más amplios y rigurosos para evaluar la eficacia y seguridad de estos tratamientos en un contexto clínico real. La PE es una enfermedad compleja y multifactorial, y es posible que no exista una solución única para todos los casos. La selección del tratamiento más adecuado podría depender de factores como la gravedad de la enfermedad, el momento del diagnóstico y las características individuales de la paciente. La discusión también debe abordar la necesidad de una mayor investigación en este campo. A pesar de los avances prometedores, existen lagunas en nuestro entendimiento de cómo estos antioxidantes y compuestos antiinflamatorios interactúan con los mecanismos subyacentes de la PE. Además, se requieren investigaciones exhaustivas para evaluar tanto los beneficios como los riesgos potenciales de cualquier enfoque terapéutico.

Otro aspecto importante para considerar es la posibilidad de efectos secundarios no deseados o interacciones con otros tratamientos que las pacientes puedan estar recibiendo. Por lo tanto, es esencial llevar a cabo investigaciones exhaustivas para evaluar tanto los beneficios como los riesgos potenciales de cualquier enfoque terapéutico. Además, es crucial destacar que la PE es una enfermedad que afecta a nivel global y que puede tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto. Por lo tanto, cualquier avance en el desarrollo de tratamientos efectivos podría tener un impacto significativo en la salud materna e infantil a nivel mundial.

Si bien los estudios revisados ofrecen perspectivas emocionantes, es fundamental subrayar la

necesidad de llevar a cabo investigaciones adicionales y ensayos clínicos para validar la eficacia y comprender completamente los mecanismos de acción de estos antioxidantes y compuestos antiinflamatorios en la preeclampsia. Esta revisión resalta la importancia de la investigación continua en este campo para mejorar la atención y los resultados en casos de preeclampsia, una afección que continúa siendo un desafío significativo en la medicina perinatal.

5.2.2 Eficacia y seguridad de diferentes agentes antioxidantes y antiinflamatorios utilizados en el tratamiento de la preeclampsia en estudios clínicos.

Los estudios revisados arrojan luz sobre varias intervenciones potenciales en la preeclampsia. En particular, Faghfouri et al. (54) llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la eficacia de la N-acetilcisteína en la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo en esta población. Los resultados del estudio sugieren que la suplementación tiene efectos significativos en la reducción de los marcadores de estrés oxidativo e inflamación, incluyendo homocisteína (Hcys), malondialdehído (MDA) e interleucina-8 (IL-8). Sin embargo, esta influencia está sujeta a varios factores, incluyendo la dosis de N-AC administrada, duración de la intervención y edad de las participantes.

Con relación a la interleucina-6 (IL-6), la N-AC no mostró efectos significativos en general, pero análisis de sensibilidad sugieren que la duración de la intervención podría influir en los resultados, lo que indica que los efectos en IL-6 podrían ser transitorios. Con respecto al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), los resultados variaron según la dosis y la duración de la intervención, sin mostrar un patrón claro. La reducción en los niveles de MDA fue más evidente con dosis más altas, intervenciones más prolongadas y en sujetos menores de 50 años, aunque se advierte sobre la heterogeneidad en estos resultados (54).

Aunque la N-AC parece tener efectos beneficiosos en la reducción de los marcadores de estrés oxidativo e inflamación, estos efectos pueden ser variables según múltiples factores. Para comprender completamente sus efectos en diferentes poblaciones y condiciones de salud, se necesitan más investigaciones con tamaños de muestra más grandes y duraciones de intervención más prolongadas (54).

En una revisión sistemática adicional, Fakari et al. (55) evaluaron el impacto de la aspirina en la prevención de la PE. Los resultados sugieren que el uso de aspirina durante el embarazo puede reducir la incidencia de la PE. Esto podría deberse a que la aspirina inhibe la síntesis de tromboxano A2 y equilibra la prostaciclina y tromboxano A2, lo que disminuye la agregación plaquetaria y, en última instancia, la incidencia de PE. Sin embargo, hubo variabilidad en los resultados según el momento de inicio de la aspirina y la gestación. Los estudios sugieren que la aspirina puede ser más efectiva cuando se inicia antes de las 14 semanas de gestación.

Este estudio sugiere que la aspirina puede tener un efecto positivo en la prevención de la PE, pero su efectividad puede depender del momento en que se inicie su administración durante el embarazo. Se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes y criterios más precisos para comprender completamente estos efectos. También se recomienda investigar más a fondo el impacto de la aspirina en el peso al nacer, el parto prematuro y la restricción del crecimiento fetal (55).

Mészáros et al. (56) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis centrada en el uso de pravastatina en la profilaxis y tratamiento de la preeclampsia. A pesar de algunas limitaciones, se encontraron datos prometedores que sugieren que la pravastatina puede reducir la incidencia de neonatos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), admisiones neonatales en unidades de cuidados intensivos (UCIN) y partos prematuros. También se observó que las mujeres que recibieron pravastatina antes de la semana 20 de gestación tenían menos probabilidades de desarrollar preeclampsia en comparación con los grupos de control.

Por último, Zhou et al. (57) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorio que investigó la combinación de Danshen y sulfato de magnesio en mujeres con preeclampsia grave. Después del tratamiento, se observaron mejoras significativas en la presión arterial, la proteína urinaria, los niveles de TNF-α, el estrés oxidativo y la eficacia terapéutica en comparación con antes del tratamiento. Esto sugiere un posible enfoque terapéutico combinado que podría ser beneficioso para las mujeres con preeclampsia grave.

En conjunto, estos estudios brindan información valiosa sobre diversas intervenciones potenciales en la preeclampsia, desde la N-AC hasta la aspirina, la pravastatina y las terapias combinadas. Sin embargo, es fundamental destacar la necesidad de futuras investigaciones y ensayos clínicos para validar estos hallazgos y determinar las mejores estrategias de tratamiento y prevención en esta afección.

CONCLUSIONES

Se destaca el potencial prometedor de antioxidantes y compuestos antiinflamatorios en la prevención y tratamiento de la preeclampsia. Aunque los estudios muestran resultados alentadores, es esencial validar estos hallazgos mediante ensayos clínicos en humanos y abordar los desafíos de personalización del tratamiento y la evaluación de riesgos y beneficios. La investigación futura debe profundizar en la comprensión de los mecanismos subyacentes y considerar posibles interacciones y efectos secundarios. El impacto global de la preeclampsia en la salud materna e infantil subraya la importancia de seguir investigando y desarrollando tratamientos efectivos en este campo médico.

Los estudios revisados ofrecen una aguda visión de posibles intervenciones para la preeclampsia, destacando la efectividad de la N-acetilcisteína en la reducción de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo. Asimismo, la aspirina parece tener potencial en la prevención de la preeclampsia, especialmente si se inicia temprano en el embarazo. Además, la pravastatina muestra promesa en la reducción de complicaciones neonatales. La combinación de Danshen y sulfato de magnesio podría ser beneficiosa en casos graves. A pesar de estos avances, se necesitan investigaciones adicionales y ensayos clínicos para validar estos hallazgos y mejorar las estrategias de tratamiento y prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1094–112.

2. Dimitriadis E, Rolnik D, Zhou W. Pre-eclampsia. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):6–14.

3. Selek S, Gul A, Atakul N. Investigation of serum enzyme activities and oxidative stress markers in preeclampsia: a multiparameter analysis. Ginekol Pol. 2022;94(6):9–14.

4. Taysi S, Tascan AS, Ugur MG, Demir M. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2019;19(3):178–93.

5. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(1):158–66.

6. Hung T, Skepper J, Charnock D. Hypoxia-reoxygenation: A potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. Circ Res. 2002;90(12):1274–81.

7. Schoots M, Bourgonje M, Bourgonje A. Oxidative stress biomarkers in fetal growth restriction with and without preeclampsia. Placenta. 2021;115(8):87–96.

8. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. Int J Mol Sci. 2015;16(3):4600–14.

9. Khan K, Wojdyla D, Say L. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367(9516):1066–74.

10. Say L, Chou D, Gemmill A. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014;2(6):9–15.

11. Abalos E, Cuesta C, Carroli G. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG. 2014;121(8):14–24.

12. Bisson C, Dautel S, Patel E. Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum. Front Med (Lausanne). 2023;10(3):1–10.

13. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170(1):1–7.

14. Wertaschnigg D, Selvaratnam RJ, Rolnik DL, Davey MA, Anil S, Mol BWJ, et al. Hypertensive disorders in pregnancy – Trends over eight years: A population-based cohort study. Pregnancy Hypertens. 2022 Jun 1;28:60–5.

15. Lokken EM, Mathur A, Bunge KE, Fairlie L, Makanani B, Beigi R, et al. Pooled Prevalence of Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes in Malawi, South Africa, Uganda, and Zimbabwe: Results From a Systematic Review and Meta-Analyses to Inform Trials of Novel HIV Prevention Interventions During Pregnancy. Frontiers in reproductive health. 2021 Nov 26;3:672446.

16. Hodgins S, Tielsch J, Rankin K, Robinson A, Kearns A, Caglia J. A New Look at Care in Pregnancy: Simple, Effective Interventions for Neglected Populations. Gebhardt G, editor. PLoS One. 2016 Aug 18;11(8):e0160562.

17. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2022 Mar 1;27:148–69.

18. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. Int J Mol Sci. 2019;20(17):42–6.

19. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. Hypertension. 2021 May 1;77(5):1430–41.

20. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Hypertension. 2018 Jul 1;72(1):24–43.

21. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. Am J Obstet Gynecol. 2022 Feb 1;226(2):S907–27.

22. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. Int J Mol Sci. 2019 Jul 1;20(13).

23. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosis in hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1975 Sep 15;123(2):164–74.

24. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2017 Aug 1;19(8):1–6.

25. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993 Nov 15;90(22):10705–9.

26. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest. 2003 Mar 1;111(5):649–58.

27. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. Am J Obstet Gynecol. 2022 Feb 1;226(2):S1019–34.

28. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. The Lancet. 2021;398(10297):341–54.

29. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Jul 1;54(1):16–27.

30. Tan MY, 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 Jun 1;51(6):743–50.

31. Widmer M, Cuesta C, Khan KS, Conde-Agudelo A, Carroli G, Fusey S, et al. Accuracy of angiogenic biomarkers at ⩽20weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study. Pregnancy Hypertens. 2015 Oct 1;5(4):330–8.

32. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004 Feb 12;350(7):672–83.

33. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyerlein R, Eubank C, Sibai BM. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2013 Apr;3(2):124–32.

34. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. Circulation. 2013 Nov 5;128(19):2121–31.

35. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med. 2016 Jan 7;374(1):13–22.

36. Castro-García SZ, Chamorro-Cevallos G, Quevedo-Corona L, McCarty MF, Bobadilla-Lugo RA. Beneficial effects of phycobiliproteins from Spirulina maxima in a preeclampsia model. Life Sci. 2018 Oct;211(4):17–24.

37. Wang H, Li M, Chen P, Shi X. Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Pyrroloquinoline Quinone in L-NAME-Induced Preeclampsia-Like Rat Model. Reproductive Sciences. 2022;29(2):578–85.

38. Indriyani W, Mestika LCD, Nurseta T, Norahmawati E. Effect of Soybean Extract on sFlt-1 LEVELS in Huvecs Cultures Induced by Preeclampsia Plasma. Medical Laboratory Technology Journal. 2023 Aug 2;1(5069):508–508.

39. Soetrisno S, Arinekso B, Sulistyowati S. The effect of L-arginine therapy on hepatocyte cells damage in mice (Mus musculus) model of preeclampsia. Journal of thee Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran). 2019;51(04):316–24.

40. Nunes PR, Bueno Pereira TO, Bertozzi Matheus M, Grandini NA, Siqueira JS, Correa CR, et al. Glibenclamide Increases Nitric Oxide Levels and Decreases Oxidative Stress in an In Vitro Model of Preeclampsia. Antioxidants (Basel). 2022 Aug 1;11(8).

41. Jiang L, Gong Y, Rao J, Yang Q, Gao N, Li G, et al. 1-O-Hexyl-2,3,5-Trimethylhydroquinone Ameliorates the Development of Preeclampsia through Suppression of Oxidative Stress and Endothelial Cell Apoptosis. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021.

42. Yang Y, Xu P, Zhu F, Liao J, Wu Y, Hu M, et al. The Potent Antioxidant MitoQ Protects against Preeclampsia during Late Gestation but Increases the Risk of Preeclampsia When Administered in Early Pregnancy. Antioxid Redox Signal. 2021;34(2):118–36.

43. Mahdy ZA, Chin KY, Nik-Ahmad-zuky NL, Kalok A, Rahman RA. Tocotrienol in Pre-Eclampsia Prevention: A Mechanistic Analysis in Relation to the Pathophysiological Framework. Cells. 2022;11(4).

44. Kohan HR, Armistead B, Berg M, Drewlo S. Irisin protects the human placenta from oxidative stress and apoptosis via activation of the akt signaling pathway. Int J Mol Sci. 2021;22(20).

45. Liu M, Wang R bo, Xing J hong, Tang Y xue. Atractylenolide inhibits apoptosis and oxidative stress of HTR-8/SVneo cells by activating MAPK/ERK signalling in preeclampsia. Phytomedicine. 2021;93:8–9.

46. Lang X, Liu W, Chen Q, Yang X, Chen D, Cheng W. Resveratrol inhibits multiple organ injury in preeclampsia rat model. Acta Biochim Pol. 2023;70(1):131–5.

47. Chen D, Yang S, Ding J, Liu A. Natural Flavonoid Quercetin Enhances the Anti-inflammatory Effects of Aspirin in a Preeclampsia-like Rat Model Induced by Lipopolysaccharide. Curr Mol Med. 2022;23(5):425–32.

48. Erlandsson L, Ducat A, Castille J, Zia I, Kalapotharakos G, Hedström E, et al. Alpha-1 microglobulin as a potential therapeutic candidate for treatment of hypertension and oxidative stress in the STOX1 preeclampsia mouse model. Sci Rep. 2019 Dec 1;9(1).

49. Zhang Y, Liu W, Zhong Y, Li Q, Wu M, Yang L, et al. Metformin Corrects Glucose Metabolism Reprogramming and NLRP3 Inflammasome-Induced Pyroptosis via Inhibiting the TLR4/NF- κ B/PFKFB3 Signaling in Trophoblasts: Implication for a Potential Therapy of Preeclampsia. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021.

50. Gomes VJ, Rezeck Nunes P, Haworth SMC, Sandrim VC, Peraçoli JC, Peraçoli MTS, et al. Monocytes from preeclamptic women previously treated with silibinin attenuate oxidative stress in human endothelial cells. Hypertens Pregnancy. 2021;40(2):124–32.

51. Huang J, Zheng L, Wang F, Su Y, Kong H, Xin H. Mangiferin ameliorates placental oxidative stress and activates PI3K/Akt/mTOR pathway in mouse model of preeclampsia. Arch Pharm Res. 2020;43(2):233–41.

52. Lang Q, Wei J, Tian M, Wei S, Yu X, Zhao C, et al. Attenuated effect of zinc gluconate on oxidative stress, inflammation, and angiogenic imbalance in pre-eclampsia rats. Life Sci. 2022;310:1–2.

53. Rangel H, Abad C, Chiarello DI, Rojas D, Proverbio F. Can magnesium gluconate be used as an alternative therapy for preeclampsia ? 2022;15:39–48.

54. Faghfouri AH, Zarezadeh M, Tavakoli-Rouzbehani OM, Radkhah N, Faghfuri E, Kord-Varkaneh H, et al. The effects of N-acetylcysteine on inflammatory and oxidative stress biomarkers: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Eur J Pharmacol. 2020;884(July):173368.

55. Fakari FR, Rousta R, Fakari FR, Ghazanfarpour M, Kariman N. The Effect of Aspirin on Preeclampsia: A Systematic Review. International journal of pediatrics-mashhad. 2020;8(8):11803–11.

56. Hirsch A, Rotem R, Ternovsky N, Hirsh Raccah B. Pravastatin and placental insufficiency associated disorders: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13(11):1–14.

57. Zhou Y, Wang J, Wang L, Tang J, Zhang C. Effect of Compound Danshen Injection Combined with Magnesium Sulfate on Oxidative Stress, TNF- α, NO, and Therapeutic Efficacy in Severe Preeclampsia. Comput Intell Neurosci. 2022;2022.