

PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA DESDE LA ATENCIÓN PRIMARIA CON EL USO DE ASPIRINA.

Autores:

Dr. Joel Rondón Carrasco ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3352-2860>

Lic. Mislaidis Fajardo Rodríguez ² <https://orcid.org/0000-0003-4744-6045>

Lic. Carmen Luisa Morales Vázquez ³ <https://orcid.org/0000-0002-7420-0545>

Lic. Rosa Yurien Rondón Carrasco ⁴ <https://orcid.org/0000-0002-1291-0488>

Dra. Karenia Gamboa Carrazana ⁵

^{1*} Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Correo electrónico: joelrondon@infomed.sld.cu Teléfonos: 23391864 - 54421871

² Licenciada en Gestión de la Información en Salud. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Correo electrónico: misladis.grm@infomed.sld.cu Teléfonos: 23392211

³ Licenciada en Enfermería. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Teléfono: 23391864

⁴ Licenciada en Enfermería. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Correo electrónico: rosarondon@infomed.sld.cu Teléfono: 53971727

⁵ Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Correo electrónico: kgamboa@infomed.ld.cu Teléfonos: 23392407

* Autor para la correspondencia: E-mail: joelrondon@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción. La aspirina es un fármaco antiagregante plaquetario que inhibe la producción de tromboxano A₂ y que posee acción antiagregante plaquetaria y vasoconstrictora, el desbalance entre las prostaciclinas y los tromboxanos es uno de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la preeclampsia. La presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo describir la utilidad de la aspirina en la prevención de la

preeclampsia. **Desarrollo.** Se realizó una revisión documental (bases de datos PubMed, SciELO Regional, Cochrane e Infomed), de las cuales se escogieron 25 referencias bibliográficas. La preeclampsia es una complicación médica del embarazo, también llamada toxemia del embarazo, que se asocia a la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) combinada con elevados niveles de proteína en la orina. **Conclusiones.** Se concluyó que el empleo de la aspirina como estrategia de prevención para la preeclampsia se basa en su mecanismo de acción como antiagregante plaquetario, se centra en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa; de esta forma, impide la síntesis de tromboxano A2 y de prostaciclina. **Palabras clave:** ácido acetilsalicílico, preeclampsia, profilaxis, embarazo.

INTRODUCCIÓN

El hombre siempre ha tratado de encontrar el remedio para aliviar su dolor; en la antigüedad, el remedio lo encontraba en la propia naturaleza. El extracto de la corteza de sauce blanco (***Salix alba***) tiene el principio activo del ácido acetilsalicílico, con cualidades terapéuticas tales como calmar la fiebre y aliviar el dolor.^{1,2} La aspirina (ASA) es uno de los medicamentos más utilizados, se estima un consumo de 40 000 toneladas anuales, o lo que es lo mismo, entre 50 000 y 120 000 millones de tabletas, y está incluida en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.³ El ácido acetilsalicílico es el antiinflamatorio no esteroideo (AINE) por excelencia, funciona de forma similar a otros AINEs y bloquea irreversiblemente la ciclooxigenasa y el normal funcionamiento de las plaquetas.⁴

La aspirina es un fármaco antiagregante plaquetario que inhibe la producción de tromboxano A2 y que posee acción antiagregante plaquetaria y vasoconstrictora. El desbalance entre las prostaciclina y los tromboxanos es uno de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la preeclampsia (PE). El empleo de ASA como estrategia de prevención en la preeclampsia se basa en los estudios realizados para esclarecer la fisiopatología de este trastorno que desde hace más de tres décadas (1978) se comenzó a estudiar la posibilidad terapéutica de la ASA para prevenirlo.^{5,6}

Los trastornos hipertensivos forman parte de las complicaciones médicas más frecuentes que se producen durante el embarazo, constituyendo un problema de salud pública mayor en todo el mundo. La preeclampsia es una enfermedad multiorgánica caracterizada por la aparición de hipertensión y proteinuria en la segunda mitad del embarazo. Las manifestaciones de la preeclampsia pueden desarrollarse antes

(preeclampsia de inicio precoz) o después de las 34 semanas (preeclampsia de inicio tardío). Pueden ser causa de graves complicaciones maternas como el fracaso renal, hemorragia cerebral, fallo hepático, coagulación intravascular diseminada e incluso muerte e igualmente, pueden producir complicaciones fetales y neonatales tan importantes como retraso del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, parto pretérmino, sufrimiento fetal agudo o crónico y muerte perinatal. ^{7,8}

Su etiología es desconocida, pero se cree que hay una implantación anormal de la placenta que genera un desequilibrio en los mediadores de la inflamación y, en consecuencia, una disfunción útero-placentaria.^{9,10} A escala mundial, cada año los trastornos hipertensivos durante el embarazo son responsables de unas 50 000 muertes maternas y 900 000 perinatales, además de constituir una predisposición a presentar complicaciones cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y diabetes mellitus en el futuro. ¹¹

La preeclampsia se erige como una enfermedad grave con una prevalencia aproximada de 2% al 7%, su presencia le confiere riesgos elevados de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal; por lo que es descrita como la mayor causa de restricción en el crecimiento fetal (RCIU), de indicación de parto prematuro y de muerte fetal intrauterina. Su incidencia es del 5 al 10 % de los embarazos, pero la mortalidad es de 5 a 9 veces mayor en los países en vía de desarrollo. ^{12,13}

En Estados Unidos se ha producido un aumento de su incidencia en un 25% en las dos últimas décadas. En Latinoamérica, la morbilidad perinatal es de 8 al 45 % y la mortalidad del 1 al 33 %. En Cuba, constituye la quinta causa de mortalidad materna, la primera de RCIU, la primera causa de morbilidad materna y en la región de Latinoamérica se presenta como la primera causa de Muertes Maternas, no obstante en la evaluación de los casos de Morbilidad Materna Grave se puede apreciar que en su causa están los trastornos hipertensivos en primer lugar la Preeclampsia con signos de agravamiento y la Eclampsia, entidad evitable si se actúa de forma oportuna en la predicción y tratamiento de estos trastornos. Contribuye en gran medida al aumento de la mortalidad perinatal. ¹⁴

Los trastornos hipertensivos son en la actualidad la primera causa de morbilidad materna en nuestro país y en la región de Latinoamérica se presenta como la primera

causa de Muertes Maternas, no obstante en la evaluación de los casos de Morbilidad Materna Grave se puede apreciar que en su causa están los trastornos hipertensivos en primer lugar la Preeclampsia con signos de agravamiento y la Eclampsia, entidad evitable si se actúa de forma oportuna en la predicción y tratamiento de estos trastornos.

A pesar de la reducción ostensible de la mortalidad infantil, fetal y materna en nuestro país, la preeclampsia continúa siendo una complicación importante, por lo que se han hecho variados intentos para lograr prevenir esta entidad, entre ellos figura la administración de aspirina, por lo nos hemos planteado como problema de investigación: ¿Qué utilidad tiene la aspirina en la prevención de la preeclampsia?

DESARROLLO

La preeclampsia es una complicación médica del embarazo, también llamada toxemia del embarazo, que se asocia a la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) combinada con elevados niveles de proteína en la orina (proteinuria). Debido a que la preeclampsia se refiere a un cuadro clínico en lugar de un factor causal específico se ha establecido que pueden existir varias etiologías que originen el trastorno.^{15,16} Es posible que presente disfunciones endoteliales por algún componente en la placenta, aunque el signo más notorio es una elevada presión arterial, que puede desembocar en una **eclampsia**, con daño al endotelio materno, los riñones y el hígado.

Su única cura es la interrupción del embarazo por cesárea o parto transpélvico cuando las condiciones lo permitan y puede aparecer hasta seis semanas postparto. Es la complicación del embarazo más común y peligrosa, por lo que debe diagnosticarse y tratarse rápidamente, pues en casos severos pone en peligro la vida del feto y la de la madre.¹⁶

Los cambios vasculares que ocurren durante el embarazo se deben a la pérdida de los componentes elásticos y musculares de las arterias espirales, gracias a la invasión trofoblástica y su reemplazo por tejido fibrinoide. Las arterias de la decidua se transforman en las uteroplacentarias distendidas que se originan en el miometrio y producen el espacio intervilloso. Hacia el final del primer trimestre, este fenómeno alcanza el segmento distal de las arterias espiraladas, hasta la unión del endometrio con

el miometrio. Este primer periodo se conoce como **primera oleada de invasión trofoblástica** y ocurre entre las ocho y las 10 semanas.^{7,8}

El proceso se reinicia y la invasión trofoblástica se prolonga a la porción intramiometrial de las arterias espirales, en lo que se conoce como **segunda oleada de invasión trofoblástica**, que concluye aproximadamente a las 18 semanas. Los resultados de la invasión trofoblástica son sencillos de interpretar. Las arterias espirales que deben nutrir al espacio intervelloso se transforman en vasos que terminan en marcadas dilataciones saculares, que proporcionan un adecuado volumen de flujo. La preeclampsia está causada por mediadores de inflamación o toxinas que secreta la placenta y que actúan en el endotelio vascular y, en algunos casos, por una placenta de implantación poco profunda, que se torna hipóxica y ocasiona una reacción inmune caracterizada por la secreción aumentada de mediadores de la inflamación desde la placenta y que actúan sobre el endotelio vascular.¹⁷

La implantación superficial puede que sea consecuencia de una reacción del sistema inmune en contra de la placenta. Esta teoría enfatiza el papel de la inmunidad materna y se refiere a evidencias que sugieren una falla en la tolerancia materna a los antígenos paternos establecidos en el feto y su placenta. En algunos casos de preeclampsia la madre carece de receptores para las proteínas que la placenta usa para inhibir la respuesta del sistema inmune materno en su entorno; los fetos corren el riesgo de ser prematuros. Esta hipótesis es consistente con evidencias que demuestran que los abortos espontáneos son trastornos inmunitarios en los que la inmunidad materna desencadena un ataque destructivo en contra de los tejidos del feto en desarrollo; sin embargo, en muchos casos la respuesta materna ha permitido una implantación normal de la placenta.¹⁸

Es posible que haya mujeres con niveles inflamatorios más elevados producidos por condiciones concomitantes como la hipertensión crónica y las enfermedades autoinmunes que tengan una menor tolerancia a la carga inmune de un embarazo. De ser severa, la preeclampsia progresa a preeclampsia fulminante con cefaleas, trastornos visuales y dolor epigástrico y desarrolla el síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia) y eclampsia. El desprendimiento prematuro de placenta se asocia también con embarazos hipertensivos. Todas representan urgencias médicas, tanto para el bebé como para la madre.¹⁹

Algunas de las teorías han intentado explicar cómo aparece la preeclampsia y la vinculan a la presencia de fenómenos como: el daño a las células endoteliales, el rechazo inmune a la placenta, la perfusión inadecuada de la placenta, la reactividad vascular alterada, el desbalance entre prostaciclina, óxido nítrico y tromboxano, la reducción en el índice de filtrado glomerular con retención de sal y agua, la disminución del volumen intravascular, el aumento en la irritabilidad en el sistema nervioso central, la coagulación intravascular diseminada, la isquemia uterina, los factores dietéticos, incluidas las deficiencias de vitaminas, y los factores genéticos, entre otros.

El común denominador es la isquemia útero-placentaria a partir de una incompleta sustitución de la capa muscular de la pared de las arteriolas espirales (ramas terminales de las arterias uterinas) por parte de las células trofoblásticas en las semanas de la 12 a la 14 y de la 16 a la 18 de la gestación; esto ocasiona la persistencia de vasos sanguíneos de alta resistencia que aportan un flujo placentario reducido y turbulento que se traduce en hipoperfusión e isquemia de los espacios sinusoidales.²⁰

Las células que componen estos lechos sanguíneos sufren hipoxia, apoptosis y liberación secundaria de varias sustancias que se vierten al torrente circulatorio materno en el que ejercen su efecto citotóxico directo sobre las células del endotelio arteriolar y capilar, además de condicionar: vasoconstricción, fuga capilar, coagulación intravascular localizada y lesión o insuficiencia multiorgánica.²¹

Se ha demostrado que en la preeclampsia ocurre una producción intravascular deficiente de la sustancia vasodilatadora prostaciclina (PGI₂), con una producción excesiva de tromboxano (TXA₂), que es un derivado de las plaquetas con efecto vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria.²⁰ La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes presentes en distintos lugares (la COX-1 principalmente se encuentra en el retículo endoplásmico, mientras que la COX-2 se halla en la membrana nuclear) y tienen funciones diferentes.¹⁷ La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas como respuesta a estímulos hormonales para mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y para la hemostasia. La COX-2 se expresa solo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores; sin embargo, la COX-2 es inducible en muchas células como respuesta a algunos mediadores de la inflamación

como son la interleuquina-1, el TNF, los mitógenos, los lipopolisacáridos y los radicales libres.^{20, 21}

El mecanismo de acción antiagregante plaquetario del ácido acetil salicílico (ASA) se centra en la inhibición irreversible, por acetilación de su centro activo, de la enzima ciclooxigenasa (COX). De esta forma impediría tanto la síntesis de TXA2 como de PGI2; no obstante, se observó que la enzima plaquetaria se inhibía en mayor medida que la vascular, lo que llevó a plantearse que debía existir una dosis que redujera suficientemente la producción de TXA2 respetando la de PGI2. Definir esta dosis constituye el denominado "dilema del ácido salicílico".²⁰

La explicación de este dilema es de tipo farmacocinético, una hipótesis basada en el hecho de que el ácido acetil salicílico posee en el organismo, como metabolito principal, el ácido salicílico (AS), que se une a la COX, pero no la inhibe, al menos en el intervalo de concentraciones alcanzadas en el ser humano con dosis antitrombóticas de aspirina; sin embargo, compite con el ASA y evita su unión a la enzima. Al administrar dosis altas de ASA (+300mg/d) en la circulación plaquetaria se bloquearían la COX plaquetaria y la vascular, posteriormente se generaría un efecto de primer paso hepático y se formaría una determinada proporción de ácido salicílico, pero también saldría a la circulación sistémica suficiente cantidad de ASA sin desacetilar como para competir con su metabolito e inhibir la COX vascular. Al administrar dosis moderadamente bajas de ASA (150-200mg/d) no se observaría la competición en la síntesis de PGI2 porque en el primer paso sale suficiente AS para impedir el bloqueo de la COX vascular.²¹

Si se considera que el ASA se une de forma irreversible tanto a la COX-1 como a la COX-2 se requiere que estas enzimas sean resintetizadas por la célula; esta síntesis no puede ser realizada por las plaquetas porque son células que no poseen núcleo y carecen de los medios necesarios para sintetizar proteínas, por lo que las plaquetas afectadas con ASA deben ser reemplazadas en el organismo por otras sin COX bloqueada. Lo anterior permite que el efecto antiagregante de la aspirina sea más duradero que los otros antiinflamatorios que se unen de forma reversible a la COX; la duración del efecto sobre las plaquetas dura tanto como su período de vida, que va de ocho a 10 días; sin embargo, este evento no explica completamente el repertorio de acciones beneficiosas de este medicamento en la prevención de la preeclampsia.

En esta enfermedad se produce un flujo arterial útero-placentario reducido con episodios de hipoxia-reperfusión generadores de especies reactivas de oxígeno (ERO) que, en última instancia, inducen la liberación de citosinas proinflamatorias, peróxidos lipídicos y microfragmentos desde la placenta hacia la circulación materna. Estos productos pueden estimular una respuesta inflamatoria en el endotelio materno generada, directa o indirectamente, por otras células activadas previamente como los monocitos. La preeclampsia está asociada con una exagerada activación endotelial y con una inflamación generalizada en comparación con el embarazo normal. ²²

La aspirina inhibe irreversiblemente la actividad enzimática de COX y actúa sobre ambas isoformas en dependencia de la dosis: a dosis altas inhibe la COX-2 y tanto a bajas como a altas dosis inhibe la COX-1; se une a ellas de forma irreversible al realizar un proceso de acetilación. En la COX-1 acetila la serina en la posición 530 y evita la unión del ácido araquidónico y, en la COX-2, acetila la serina en la posición 516, que es el sitio activo homólogo al de la enzima COX-1, pero no impide que pueda unirse el ácido araquidónico, sino que evita que la COX-2 pueda sintetizar a la PG. La COX-2 queda habilitada para producir ácido 15(R)-HETE, un producto que muestra una estereoquímica invertida en el carbono 15, comparada a los productos de la enzima LOX (configuración S). Posteriormente, mediante biosíntesis transcelular con la enzima 5-LOX leucocitaria y a partir del 15(R) HETE, se da lugar a las R-lipoxinas, que poseen funciones antiinflamatorias y de resolución de la inflamación y, en consecuencia, potencian el efecto del ácido acetil salicílico. ²²

El ASA regula positivamente la formación de óxido nítrico a partir de la enzima óxido nítrico sintetasa endógena (eNOS), lo que no solamente mejora la perfusión local, sino que incrementa la expresión de dos proteínas de protección endotelial denominadas hemo oxigenasa 1 y ferritina. Al aumentar la concentración de hemo oxigenasa incrementa subsiguientemente la formación de bilirrubina, de monóxido de carbono y de ferritina, a la que le han encontrado propiedades antioxidantes. Lo anterior ha sido considerado una importante acción vaso protectora de ASA, independiente de la inhibición de PG.²¹ Existen diferentes intervenciones para la prevención de la preeclampsia: la dieta baja en sal, los diuréticos, la suplementación con calcio, los antioxidantes, la aspirina o la heparina.²³

Los estudios realizados con la aspirina en la década de los 90 con gran número de pacientes (más de 27 000) en los Estados Unidos, Brasil y Barbados no lograron

demostrar ningún beneficio de su administración en relación con la preeclampsia en la población general de embarazadas. Quedaba la interrogante de si en grupos de alto riesgo podría obtenerse un efecto beneficioso pues los trabajos iniciales que habían tenido resultados favorables se habían realizado con este tipo de pacientes. Desde el punto de vista enzimático se demostró que la relación prostaciclina/tromboxano cambiaba en dirección favorable tras la administración de aspirina.^{24, 25}

En informes publicados se recomienda el uso del ASA a la hora de acostarse porque favorece la reducción de la presión arterial, aunque estos estudios no fueron realizados en mujeres embarazadas,^{21,25} pero en la práctica los resultados no fueron tan alentadores porque dos estudios conducidos por miembros de la academia de Medicina Materno-Fetal de los Estados Unidos no pudieron demostrar ningún beneficio. En 1998 el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos llevó a cabo una investigación con 2539 mujeres que presentaban alto riesgo de preeclampsia y tampoco se demostró ninguna disminución de su incidencia en el grupo tratado. Se informó haber logrado rebajar el riesgo de PE en un 15% al suministrarse 75mg de aspirina desde el inicio de la gestación.²¹

En un meta-análisis realizado por Meher²⁶ en los Estados Unidos sobre el uso de la aspirina en mujeres con deterioro de la circulación placentaria por Doppler a las 22 y hasta las 24 semanas y a las que se les administró 150mg de aspirina entre las 24 y las 36 semanas no demostraron beneficio alguno. En cambio, en otro informe similar sobre pacientes con Doppler anormal a las 14 hasta las 16 semanas se encontró reducción del índice de preeclampsia en el grupo tratado (35%) al compararlo con el control (62%) ($p=0,003$).²¹

En estudio controlado realizado por Bujold²³ y colaboradores sobre el tema los dividieron en dos grupos: investigaciones a embarazadas con bajo riesgo e investigaciones a pacientes con alto riesgo. Un total de 33 598 mujeres fueron incluidas: se tuvieron en cuenta cinco estudios con 16 700 mujeres de bajo riesgo y 17 estudios con 16 898 con alto riesgo. En el grupo de bajo riesgo la incidencia de preeclampsia fue de 3,75% y, en el de alto riesgo, de 9,01%. Se llegó a la conclusión de que la ingestión de aspirina no tuvo efecto de significación estadística en el grupo de bajo riesgo, pero tuvo un pequeño efecto en el grupo de alto riesgo.¹⁹

En ensayos clínicos que involucraron embarazadas de alto y moderado riesgo de desarrollar preeclampsia se consideraron como alto riesgo las que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: preeclampsia severa previa, diabetes, hipertensión arterial crónica y enfermedad renal o autoinmune. Las de riesgo moderado fueron aquellas con cualquier otro factor de riesgo conocido, en particular, las primigestas.

El grupo de pacientes al que se le administró aspirina fue comparado con un grupo que recibió placebo o no tratamiento.²² Cuando los agentes antiplaquetarios, independientemente de la dosis, de la duración de la terapia o del momento de inicio, se compararon con el placebo en embarazadas normotensas al entrar al estudio (ensayos de prevención primaria), no se observaron diferencias estadísticamente significativas para el riesgo de hipertensión gestacional; este hallazgo fue similar para las de riesgo moderado, mientras que en aquellas de alto riesgo el uso de antiagregante se asoció con una significativa reducción en el riesgo de hipertensión gestacional.²⁷

En estudio realizado por Henderson ²⁸ en los Estados Unidos se observó en mujeres embarazadas con alto riesgo de preeclampsia una reducción estadísticamente significativa del riesgo de desarrollarla entre las embarazadas que recibieron agentes antiagregantes plaquetarios en comparación con las que recibieron placebo, esta reducción del riesgo fue consistente para todos los grupos de riesgo, aunque fue más marcada en las de alto riesgo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación para ninguna de las restantes variables consideradas: eclampsia, muerte materna, desprendimiento placentario, muerte perinatal o ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.⁸

Los ensayos de aspirina realizados en los Estados Unidos en mujeres embarazadas con inicio de la profilaxis antes de las 17 semanas de gestación en la prevención secundaria de la PE y sus complicaciones, realizados en embarazadas con hipertensión gestacional, mostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de preeclampsia y de preeclampsia severa. La mayoría de los ensayos de este tipo que arrojaron estos resultados fueron pequeños y de riesgo moderado.²⁵

Al igual que en el estudio anterior no se observaron diferencias en otras variables referentes a las complicaciones, lo que a criterio del autor avala la importancia del inicio temprano de la terapéutica con aspirina, que permite el restablecimiento de las

concentraciones de prostaciclina, eicosanoide de gran valor en la fisiopatología de la preeclampsia por su acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria.

La mayoría de las evidencias relacionan que dosis bajas de aspirina (ASA) son el agente antiplaquetario que se debe usar en la práctica para prevenir la PE. La decisión de indicar o no ASA durante el embarazo debe ser tomada en la consulta, entre la paciente y su médico. La implementación de estos resultados en la práctica clínica de rutina requiere mayor habilidad para identificar el subgrupo de mujeres en las que el beneficio es mayor (las de alto riesgo para preeclampsia). Aun así, la estrategia de tratar a las de alto riesgo tiene el límite de que un número importante de casos usualmente ocurre en las de bajo riesgo, que no serían cubiertas con ASA; sin embargo, desde el punto de vista de salud pública, aún con estos beneficios leves o moderados vale la pena su amplio uso. Cualquier intervención que prevenga esta enfermedad y sus complicaciones (o ambas) es de valor inestimable.^{29,30}

A criterio del autor son disímiles las opiniones y los resultados de investigaciones encontradas en la búsqueda bibliográfica sobre el empleo del ASA, las dosis y la prevención o no de la preeclampsia, aunque es notorio el beneficio en las pacientes que emplean bajas dosis de aspirina, recomendada en base a las acciones farmacológicas y a los mecanismos de acción y en la labor preventiva se deben tener presente otras acciones como la dieta, el suplemento de calcio y la administración de antioxidantes.

Aspirina y preeclampsia según las semanas de gestación. En cuanto al momento de la gestación en que se inicia la terapia en el ensayo PREDO de "Predicción y prevención de la preeclampsia" se observó que cuando la aspirina comenzó a administrarse después de la semana 16 no produjo reducción del riesgo de preeclampsia. En informe final se concluye que una dosis baja de aspirina (100 miligramos por día) es un enfoque efectivo y seguro para prevenir la preeclampsia y su forma grave cuando se utiliza antes o a partir de la semana gestacional 16 en las mujeres de alto riesgo.^{22, 24}

Roberge ²⁷ señala que el inicio de la terapia antes de las 16 semanas reduce el riesgo de la PE severa pero no de la leve-moderada, lo que avala la hipótesis de que la administración de ASA antes de esa edad gestacional puede reducir los trastornos de la placentación y disminuir las formas severas y tempranas de la PE. Uno de los dilemas actuales está en determinar para qué grupo de mujeres ofrecer la prevención de la PE

puede ser más provechoso, si para todas las mujeres o solo para las que tienen factores de riesgo muy importantes o alguna prueba de screening positiva. En Cuba se aconseja, en pacientes de alto riesgo para preeclampsia, eclampsia, suministrar 125mg de aspirina diarios a partir de las 12 semanas, en el horario de la noche, hasta la semana 36.^{25, 31}

La aspirina, además de ser vista como una droga segura en el embarazo, tiene un bajo costo y está ampliamente disponible. Por lo que, al sopesar los elevados costos por los servicios médicos mundialmente para el tratamiento de la preeclampsia y sus secuelas, que abarca el cuidado para la madre y el neonato, se sugiere que el uso de aspirina para la prevención de este trastorno es económicamente más viable.

CONCLUSIONES

El empleo de la aspirina como estrategia de prevención para la preeclampsia se basa en su mecanismo de acción como antiagregante plaquetario, se centra en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa; de esta forma, impide la síntesis de tromboxano A2 y de prostaciclina, el desbalance de estas sustancias durante el embarazo condicionan el daño a las células endoteliales y la perfusión inadecuada de la placenta, la eficacia depende de varios factores como las dosis utilizadas y la edad gestacional al inicio el tratamiento, obteniéndose mejores resultados cuando se emplea a dosis baja antes de las 16 semanas de embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grosser T, Smyth EM, Fitzgerald GA. Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. En: Brunton LM, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12na ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2019. p. 959. 2. 2.[citado 2020 junio26].
2. Flores Beledo J, Armijo Simón JA, Mediavilla Martínez A. Farmacología humana. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. 6ta ed. 2016[citado 2020 junio26].
3. Souza EV, Torloni MR, Atallah AN, Dos Santos GMS, Kula L, Sass N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. Braz J Med Biol Res [Internet]. 2018 May [citado 2020 junio26] 47(5):419-425. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252001000500006&lng=es

4. T, Fitzgerald GA. Autacoides derivados de los lípidos: eicosanoides y factor activador de las plaquetas. En: Brunton LM, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2019. p. 939. [citado 2020 junio26].
5. World Health Organization. WHO recommendations for prevention, treatment of preeclampsia, and eclampsia. World Health Organization; 2017. [citado 2020 junio26] Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335_eng.pdf;jsessionid=7487F6111E09CB3D02E97C3B95AF9318?sequence=1
6. Rodríguez Domínguez P, Báez Villa A, Domínguez Rodríguez JE. Uso de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. Rev.cubana Med Gen Integral [Internet]. 2019oct[citado 2020 junio26] 17(5):441-445. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>
7. Juan Carlos Vázquez Niebla. Asociación entre la hipertensión arterial durante el embarazo, bajo peso al nacer y algunos resultados del embarazo y el parto. Rev.cubanaObsteGineco v.29 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2017. [citado 2020 junio26] 12(2):1-2. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S230451322018000200008&lng=es , [Http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i20.79](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i20.79).
8. Suárez González Juan Antonio, Veitía Muñoz Maydelis, Gutiérrez Machado Mario, Milián Espinosa Isdekis. Condiciones maternas y resultados perinatales en gestantes con riesgo de preeclampsia - eclampsia. Rev. Cubana ObsteGineco [Internet]. 2017 Mar [citado 2020 junio26]; 43(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2017000100008&lng=es
9. Herrera Murgueitio JA. Reducción de la mortalidad materna por preeclampsia mediante la aplicación de un modelo biopsicosocial en Colombia [tesis]. Madrid: Universidad de Alcalá; 2017. [citado 2020 junio26] Disponible en: https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/20365/TESIS_HERRERA_M_URGUITIOpdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Lowdose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. [citado 2020 junio

- 26] Reported No.: 1405207-EF-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196392/>
11. Nápoles Méndez Danilo. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. MEDISAN [Internet]. 2019abr[citado 2020 junio26]; 20(4): 516-529. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192016000400013&lng=es.
 12. González Rodríguez, Juan. Doppler de arterias uterinas en la predicción de trastornos hipertensivos del embarazo en un grupo de pacientes que asisten a tamizaje integrado en semana 11- 13 6/7. En una unidad de alto riesgo obstétrico. Rev. Horiz Med. Abril - junio 2018; [citado 2020 junio 26] 12(2):1-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2079>. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S230451322018000200008&lng=es.
 13. Song WL, Zhao YH, Shi SJ, Liu XY, Zheng GY, Morosky C, Et al. First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-onset preeclampsia. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 Apr[citado 2020 junio 26] Disponible en: <https://fetalmedicine.org/research/research-publicationsScript=sciarttext&pid=S0138-600X2003000100005&lng=es>.
 14. Juan José Peñaloza Valenzuela. Ecografía Doppler como factor de predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal (R.C.I.U). Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 60 No. 4 2019[citado 2020 junio 26](328-333) Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S230451322018000200008&lng=es. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2079>.
 15. August P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. [Internet]. 2017 [actualizado 27 Jun 2018; [citado 2020 junio 26]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-iagnosis>
 16. Cunill López ME, Sanabria Negrín JG, González Pérez A. Dosis bajas de aspirina en la preeclampsia leve. Rev. Cubana ObsteGineco [Internet]. 1997 jun[citado 2020 junio 26] 23(1):43-48. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X1997000100008&lng=es
 17. Björk Wilhelms D, Mirrasekhian E, Zajdel J, Kumar A, Engblom D. Cyclooxygenase isoform exchange blocks brain-mediated inflammatory symptoms. Plos One

- [Internet]. 2016 [citado 2020 junio 26]11(11):[aprox. 8p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5115700/>
- 18.Souza EV, Torloni MR, Atallah AN, dos Santos GM, Kulay L, Sass N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2018[citado 2020 junio 26];47(5):419-425. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075311/>
- 19.Huertas E. Aspectos preventivos de la preeclampsia. *Rev Per GinecoObstetric* [Internet]. 2016 [citado 2020 junio 26]52(4):226-228. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ginecologia/vol52_n4/pdf/A06V52N4.pdf
- 20.Karumanchi S, Lim KH, August P. Pathogenesis of preeclampsia [Internet]. 2018 [actualizado 27 Jun 2018; [citado 2020 junio 26] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis>
- 21.Hou L, Zhu Y, Ma X, Li J, Zhang W. Serum protein microarray analysis of patients with preeclampsia. *Mol Med Rep.* [Internet]. 2018[citado 2020 junio 26];6(1):837. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22505006>
- 22.Velásquez Berrio M, Gil-Villa AM, Cadavid Jaramillo AP. Lipoxinas inducidas por la aspirina: una alternativa para modular los procesos proinflamatorios en la preeclampsia. *Rev.cubanaObsteGineco* [Internet]. 2018jul-sep.[citado 2020 junio 26];39(3):[aprox. 13p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v39n3/gin09313.pdf>
- 23.Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcou S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *ObsteGineco* [Internet]. 2018auge[citado 2020 junio 26] 116(2 pt 1):402-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664402>
- Cairo González VM, Suárez González JA, Escobar Blanco A, López Guerra RL, Marín Tápanes Y, Gutiérrez Machado M. Resultados del uso del ácido acetilsalicílico y los suplementos de calcio en la prevención de la preeclampsia. *Rev. Cubana ObsteGineco* [Internet]. 2017 jul- Sep.[citado 2020 junio 26];43(3):[aprox. 16p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v43n3/gin08317.pdf>
- 25.Bermúdez Salas K. Uso de la aspirina para la prevención de preeclampsia. *Rev.Med.Sinergy.* [Internet]. 2 de septiembre de 2016 [citado 2020 junio 26];1(9):182. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/44>

26. Meher S, Alfirevic Z. Aspirin for pre-eclampsia: beware of subgroup meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018[citado 2020 junio 26];41:[aprox.7p.]. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.12470>
27. Roberge S, Sibai B, Mc Caw-Binns A, Bujold E. Low-dose aspirin in early gestation for prevention of preeclampsia and small-for-gestational-age neonates: metaanalysis of large randomized trials. *Am J Perinatol* [Internet]. 2016 jul[citado 2020 junio 26];33(8):781-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26906184>
28. Henderson AM, Clowse ME. Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Lupus Pregnancy. *Autoimmu Dis* [Internet]. 2018[citado 2020 junio 26];[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ad/2014/920467/>
29. Schramm AM, Clowse ME. Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Lupus Pregnancy. *Autoimmune Dis* [Internet]. 2018[citado 2020 junio 26];2018: [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ad/2014/920467/>
30. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J ObstetGineco* [Internet]. 2019feb[citado 2020 junio 26] 180 (2 Pt 1):499-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9988826> 31.
31. Hernández Pacheco JA, Espino y Sosa S, Estrada Altamirano A, Nares Torices MA, Ortega Castillo VM, Mendoza Calderón SA, et al. Instrumentos de la Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la preeclampsia y eclampsia en el embarazo, parto y puerperio. *Perinatol Reprod Hum* [Internet]. 2018oct-Dic [citado 2020 junio 26];27(4):[aprox. 19 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018753372013000400092

Conflicto de intereses. Los autores no declaran conflictos de intereses.

Autores:

¹ *Dr. Joel Rondón Carrasco redactó el título del trabajo, el resumen, la introducción. Organizó la redacción y seleccionó los elementos que se utilizarían en el desarrollo del trabajo. Redactó las conclusiones.

² Lic. Mislaidis Fajardo Rodríguez Realizó la búsqueda de la bibliografía, la revisión ortográfica, hizo la corrección de estilo y aplicó los requisitos que se exigen en el congreso para la redacción de los artículos.

³ Lic. Carmen Luisa Morales Vázquez, participó en la redacción del resumen y la introducción, realizó el resumen. Participó en la redacción del desarrollo de la investigación.

⁴ Lic. Rosa Yurien Rondón Carrasco acotó la Bibliografía, realizó todo el trabajo de inscripción del autor al congreso, así como él envió del trabajo a la plataforma para su revisión por los editores.

⁵Dra. Karenia Gamboa Carrazana participó en la búsqueda de la bibliografía, la revisión ortográfica, hizo la corrección de estilo y aplicó los requisitos que se exigen en el congreso para la redacción de los artículos.