



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 2001; 47 (3) : 161-165

EFFECTO DEL USO DE MINIDOSIS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO PARA PREVENIR LA PREECLAMPSIA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA

Juan Mere, Hugo Contreras, Francisco Escudero, José [Rojas](#), Ítalo Gutiérrez

RESUMEN

Objetivos: Determinar la eficacia del uso de minidosis de ácido acetilsalicílico (aspirina) en la prevención de la preeclampsia. Diseño: Ensayo clínico aleatorio. Lugar: Servicio de Obstetricia del Hospital Arzobispo Loayza. Material y métodos: Se incluyó 43 primigestas con hipocalciuria, con menos de 20 semanas de gestación, a quienes se les administró 100 mg/día de ácido acetilsalicílico vía oral. Otras 43 primigestas con características clínicas similares no recibieron la medicación y sirvieron de control. Resultado: La incidencia de la preeclampsia fue 16,3% para ambos grupos. Conclusión: El uso de minidosis de ácido acetilsalicílico no disminuyó la incidencia de preeclampsia en este grupo de primigestas.

Palabras claves: Preeclampsia; Prevención; Minidosis de ácido acetilsalicílico.

SUMMARY

Objectives: To determine the effectiveness of low dose salicylic acid acetate (aspirin) in preeclampsia prevention. Design: Clinical randomized trial. Setting: Loayza General Hospital Obstetrical Service. Material and methods: Forty-three primigravidae less than 20 weeks pregnant with hypocalciuria received 100 mg/d of salicylic acid acetate. Other 43 primigravidae with similar clinical characteristics were controls. Results: The incidence of preeclampsia was 16,3% in both groups. Conclusion: The use of low dose salicylic acid acetate did not change the incidence of preeclampsia in this group of patients.

Key words: Preeclampsia; Prevention; Low dose salicylic acid acetate.

INTRODUCCIÓN

El enfoque de la medicina moderna consiste, entre otras estrategias, en la prevención. La especialidad de Obstetricia y Ginecología no puede escapar de esta visión. Los esfuerzos de los organismos de Salud Pública están orientados mayormente en prevenir las patologías prevalentes que conllevan alta morbimortalidad, para reducir las altas tasas y para uso más racional de los recursos. La primera causa de muerte materna en el ámbito nacional es la hemorragia puerperal (sobretudo en zonas rurales), pero la hipertensión inducida por el embarazo es una patología que está entre las de mayor mortalidad materna en el tercer trimestre en las zonas urbanas del Perú.



Aproximadamente 30% de las muertes maternas hospitalarias en el Perú es ocasionado por preeclampsia-eclampsia. Asimismo, la morbimortalidad perinatal es alta por esta patología, mayor en los embarazos prematuros¹.

Existen reportes en la literatura médica orientados a tratar de prevenir esta enfermedad, tan característica en los humanos². El cuadro nosológico, caracterizado por hipertensión arterial, proteinuria y/o edema, se presenta más frecuentemente en los siguientes grupos de riesgo: nulíparas, embarazo múltiple, polihidramnios, nefropatía subyacente, hipertensión arterial crónica, hidropesía fetal, primer embarazo de segundo compromiso, antecedente de preeclampsia personal y/o familiar, adolescentes, madres añosas y diabéticas, lo que debe orientarnos a un control prenatal con enfoque de riesgo³.

Se desconoce la fisiopatología precisa de la preeclampsia, siendo considerada la "enfermedad de las teorías". Lo único cierto es que el resultado final es vasoespasmo y daño endotelial amplio y el parto es el tratamiento único y definitivo. Se ha sugerido que el evento primario de la preeclampsia es un fracaso en la segunda onda invasiva del trofoblasto a las 16 a 20 semanas (donde se destruye la capa muscular de las arterias espirales). Conforme avanza el embarazo, la unidad fetoplacentaria aumenta y las arteriolas espirales son incapaces de adecuarse al incremento necesario en el riego sanguíneo: "disfunción placentaria". También se ha demostrado un desequilibrio temprano en la producción de prostanoïdes, a favor de la vasoconstricción y agregación plaquetaria (más tromboxano que prostaciclina) en embarazos destinados a la preeclampsia, lo que se ha señalado como parte de la fisiopatología⁴⁻⁶.

La ingesta baja de calcio puede afectar la reactividad vascular, al disminuir la concentración sérica del ion. La concentración de calcio ionizado extracelular es indispensable para la producción de óxido nítrico endotelial y la regulación del tono vascular. La vasoconstricción resultante de cifras bajas de calcio produce disminución de la filtración glomerular, aumento de la reabsorción del ion y disminución de su excreción urinaria -hipocalciuria temprana, como lo demuestran Suárez y Trelles en una población limeña. Se ha planteado también que factores inmunológicos actuarían en la fisiopatología de la preeclampsia -mala adaptación inmune de la placenta versus gen recesivo o dominante con penetrancia incompleta⁷.

Cualquier intervención que pretenda prevenir la aparición de la preeclampsia debe ser instituida tan tempranamente como sea posible. Existe en la literatura controversia acerca de los posibles beneficios del uso de la minidosis de ácido acetilsalicílico para prevenir la presentación o disminuir la severidad de la hipertensión inducida por el embarazo¹¹⁻¹³.

El objetivo del presente trabajo fue demostrar si la ingesta oral de minidosis de ácido acetilsalicílico en pacientes gestantes de riesgo para desarrollar preeclampsia (primigestas) y que además mostraban pruebas de predicción para presentar este cuadro (hipocalciuria) presentaban menor incidencia de preeclampsia-eclampsia, en comparación con aquellas que no recibieron minidosis de ácido acetilsalicílico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ochenta y seis pacientes primerizas con feto único, que presentaban excreción urinaria de calcio menor de 3,4 mg/kg/24 horas, fueron incluidas en el estudio. Ellas fueron controladas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde el 1º de abril de 1999 hasta el 30 de junio de 2000. Fueron descartados del estudio otros 15 casos (y sus pares controles) por no continuar su control prenatal o por no tener parto institucional, así como, ocho controles que se perdieron, por lo que se anuló sus pares (casos).



El estudio fue un ensayo clínico, en donde gestantes primerizas con las referidas características recibieron en forma aleatoria minidosis de ácido acetilsalicílico (100 mg/día), a quienes denominamos "casos", y un grupo de gestantes primerizas que no la recibieron, a quienes llamamos "controles". Sólo se daba validez a la hipocalciuria si no presentaba infección urinaria concomitante (urocultivo positivo). Se prescribía la minidosis de ácido acetilsalicílico apenas nos llegaba el resultado de la hipocalciuria, según tabla aleatoria.

La preeclampsia fue definida como la presencia de hipertensión arterial (> 140/90 mmHg) asociada con proteinuria (más de 300 mg/24 horas) y/o edema. Si la paciente presentaba rangos de preeclampsia leve, era hospitalizada para alcanzar la madurez fetal o terminar su embarazo (si estaba a término). Si la paciente desarrollaba preeclampsia severa, se terminaba la gestación, independientemente de la edad gestacional.

Se realizó el análisis estadístico empleando el programa SPSS, obteniendo medidas de tendencia y realizando las pruebas de análisis de varianza, siendo la diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,05$.

Variable	Caso	Control	d		p
			Caso	Control	
Edad (Años)	24.8	24.6	4.5	4.1	ns
Peso Habitual (Kg)	53.4	56.1	7.2	9.4	ns
Peso final (Kg)	64.8	68.5	7.4	10.8	ns
Talla (m)	151.6	154.2	4.4	5.7	ns
Hemoglobina (g/dl)	11.0	10.9	0.9	1.2	ns
Edad gestacional (sem)	39.7	39.5	1.3	1.4	ns
Nº Controles	9.3	8.7	2.1	2.2	ns

ns : no significativo

RESULTADOS

En el período de estudio, se analizó 43 gestantes nulíparas con hipocalciuria y que recibieron minidosis de ácido acetilsalicílico (casos) y 43 primerizas con hipocalciuria que no la recibieron (controles).

De los 43 casos, siete desarrollaron preeclampsia leve (16,3%), y de los 43 controles, siete también presentaron preeclampsia (16,3%), alcanzando un paciente el grado de preeclampsia severa.

La edad materna promedio, el peso preconcepcional y al final del embarazo, la ganancia de peso durante el embarazo, la talla, nivel de hemoglobina sérica, edad gestacional al final del embarazo (corroborada con la edad gestacional pediátrica) y el número de controles en la atención prenatal fue similar en ambos grupos. Tabla 1.

En las pacientes catalogadas como casos, el inicio del uso de la minidosis de ácido acetilsalicílico fue, en promedio, a las 24,0 semanas, siendo el inicio más precoz a las 11 semanas y el más tardío a las 33 semanas. La duración promedio de la ingesta total del medicamento fue 14,4 semanas (mínimo cinco y máximo 26 semanas).

Los niveles de tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, proteinuria en 24 horas y el peso promedio de los neonatos fue similar en los dos grupos. Tabla 2.

El índice Apgar al primer minuto fue similar en los dos grupos (promedio en los casos 8,1 y en los controles 8,2) y también a los cinco minutos (casos 8,9 y controles 8,9). La



tasa de cesáreas (por diversas indicaciones) en las pacientes que recibieron minidosis de ácido acetilsalicílico fue 34,8% y en los controles 37,2% (sin diferencia significativa).

Variable	Caso	Control	d		p
			Caso	Control	
PA sistólica (mmHg)	115.4	113.9	12.5	13.4	ns
PA diastólica (mmHg)	75.2	73.1	11.3	11.1	ns
Proteinuria (mg/24h)	390.5	255.7	393.2	194.6	ns
Peso neonato (g)	3381.7	3245.8	357.8	381.7	ns

DISCUSIÓN

Muchos han sido y son los esfuerzos para identificar los grupos de riesgo entre las gestantes que van a desarrollar hipertensión inducida por la gestación embarazo (HIG). Ludmir los llama factores predisponentes². Una vez determinados dichos grupos de riesgo, las investigaciones se han orientado a evaluar pruebas clínicas y/o de laboratorio que permitan predecir (métodos de detección) que una gestante pueda presentar la enfermedad hipertensiva. Finalmente, en la década pasada, la literatura médica ha presentado resultados sobre el uso de ciertas medidas, hábitos o diversos fármacos, que han sido de cierta utilidad para prevenir la preeclampsia en estas pacientes de riesgo y que además tienen pruebas de predicción para la presentación del cuadro clínico¹⁴.

Dentro del uso de diversos fármacos, se ha descrito con cuestionable beneficio el suplemento de calcio^{15,16}, la minidosis del ácido acetilsalicílico y, recientemente, los antioxidantes. En nuestro país, la experiencia con alguna de estas drogas con las madres no ha sido documentada. Nuestro Servicio ha querido presentar su experiencia con el uso del salicilato en bajas dosis (100 mg/día) en pacientes nulíparas (grupo de riesgo) y con prueba de predicción positiva para desarrollar preeclampsia-eclampsia (hipocalciuria).

El ácido acetilsalicílico en pequeñas dosis inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria² y bloquea la síntesis de tromboxano A₂, restaurando la refractariedad a la angiotensina II. El ácido araquidónico, un ácido graso esencial, es convertido por acción de la ciclooxigenasa en prostaciclina, prostaglandina E₂ y tromboxano. En mujeres preeclámpticas, el tromboxano A₂ se encuentra incrementado y la prostaciclina y la prostaglandina E₂ están disminuidas, lo que produce vasoconstricción y sensibilidad a la perfusión de angiotensina II. La terapéutica con dosis bajas de ácido acetilsalicílico suele bloquear la producción de tromboxano, manteniéndose la producción de prostaciclina y prostaglandina E₂^{1,2}, lo que debería evitar el incremento de la presión arterial. Normalmente, la célula endotelial vascular libera sustancias relajantes: óxido nítrico, prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Pacheco y Wagner mencionan que los aniones superóxidos, el tromboxano A₂ y la endotelina están comprometidos en la patogénesis de la HIG⁴.

Es difícil hablar de una prevención absoluta. Sin embargo, el control prenatal es de mucho valor para realizar el enfoque de riesgo e identificar a las pacientes, de manera de aplicar un control más riguroso y las medidas para que la paciente no desarrolle la preeclampsia o, cuando menos, que no sea severa o llegue a la eclampsia. Es en este sentido que utilizamos la minidosis de ácido acetilsalicílico. Rogers y col., en un estudio realizado en primigrávidas chinas, demostró que el uso del calcio junto con la terapia de ácido acetilsalicílico a dosis bajas no era mejor para prevenir la preeclampsia¹⁷.



Sibai y col.¹⁸ observaron que la preeclampsia ocurrió principalmente en mujeres cuya presión sistólica inicial era de 120 a 130 mmHg y, en un grupo que recibió ácido acetilsalicílico, la presentación de preeclampsia fue 5,6%, en relación a 11,9% del grupo que no recibió el fármaco (diferencia significativa). Diversos reportes en la literatura mencionan el uso de este fármaco, empleado desde las 12 hasta las 32 semanas, inclusive^{18,19}. Sin embargo, el mismo Sibai y Caritidis²⁰, en un metaanálisis, no demostraron efecto beneficioso con dosis bajas de ácido acetilsalicílico para reducir la incidencia de preeclampsia o mejorar el pronóstico perinatal, en mujeres en riesgo de desarrollar preeclampsia (embarazos múltiples, diabéticas, hipertensas crónicas y gestantes con antecedente de preeclampsia). Nuestro estudio se realizó en primigestas con hipocalciuria, y tampoco hemos encontrado disminución en la incidencia de la HIG. Sin embargo, los resultados maternos y perinatales no fueron malos, lo que pudiera significar que un adecuado control prenatal es lo más importante para bajar las tasas de morbimortalidad materna y perinatal. Mayorga menciona que los niveles de proteinuria se incrementan conforme avanza la gestación, existiendo proteinuria significativa hasta en 20% de gestantes que no desarrolla preeclampsia, en un estudio realizado en el Hospital Loayza²¹.

A pesar de estos últimos reportes, recientemente Heyborne afirma que es prematuro abandonar el uso de bajas dosis de ácido acetilsalicílico para prevención de la preeclampsia¹¹, y Steyn y Odendaal han encontrado un efecto benéfico, tanto para disminuir casos de preeclampsia como para mejorar el pronóstico perinatal, cuando al ácido acetilsalicílico se le añade ketanserina²⁴. Con nuestros resultados, por el momento nuestro servicio ha optado con la decisión de no administrar preventivamente dosis bajas de ácido acetilsalicílico, hasta que nuevos estudios demuestren su efectividad en disminuir la presentación de hipertensión inducida por la gestación.

Referencias bibliográficas

1. Cunningham FG, MacDonald P, Gant N y col. Williams Obstetricia. Cuarta edición. Massin 1,996.
2. Ludmir A, Cervantes R, Castellano C. Ginecología y Obstetricia. Prevención-Diagnóstico-Tratamiento. Primera edición. Concytec. 1,996.
3. Dekker G. Factores de riesgo de preeclampsia. Clin Obstet Ginecol 1999;3:383-93.
4. Pacheco J. Ginecología y Obstetricia. Primera edición. Lima: MAD Corp SA. 1999.
5. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. JAMA 1999;282(4):356-62.
6. Parker CR Jr, Hauth JC, Goldenberg RL, Cooper RL, Dubard MB. Umbilical cord serum levels of thromboxane B2 in term infants of women who participated in a placebo-controlled trial of low-dose aspirin". Matern Fetal Med 2000;9(4):209-15.
7. Dekker G, Sibai B. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1359-75.
8. Suárez V, Trelles J, Miyahira J. Urinary calcium in asymptomatic primigravidas who later developed preeclampsia. Obstet Gynecol 1996;87:79-82.
9. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. N Engl J Med 1987;316:715-8.
10. Huikeshoven FJM, Zuijderhoudt FMJ. Hypocalciuria in hypertensive disorder in pregnancy and how to measure it. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;36:81-5.
11. Heyborne KD. Preeclampsia prevention: lessons from the low-dose aspirin therapy trials. Am J Obstet Gynecol 2000; 183(3):523-8.



12. Grab D, Paulus WE, Erdmann M, Terinde R, Oberhoffer R, et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(1):19-27.
13. Beaufils M. Aspirin and prevention of preeclampsia. *Rev Med Interne* 2000;21 suppl 1:68-74.
14. Dumont A, Merviel P, Berkane N, Gaudet R, Uzan S. Risk factors in preeclampsia. *Presse Med* 1999;28(39):2189-96.
15. Levine R, Hauth J, Curet L, Sibai B, Catalano P, Morris C, DerSimonian R, Esterlitz J, Raymon E, Bild D, Clemens J, Cutler J. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76.
16. Boggess K, Samuel L, Schmucker B, Waters J, Easterling T. A randomized controlled trial of the effect of third-trimester calcium supplementation on maternal hemodynamic function. *Obstet Gynecol* 1997;90:157-61.
17. Rogers MS, Fung HY, Hung CY. Calcium and low-dose aspirin prophylaxis in women at high risk of pregnancy-induced hypertension. *Hypertens Pregnancy* 1999;18(2):165-72.
18. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8.
19. Wang Z, Li W. A prospective randomized placebo-controlled trial of low-dose aspirin for prevention of intrauterine growth retardation. *Chin Med J (Engl)* 1996;109:238-42.
20. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, VanDorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G, and the National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998;338(11):701-5.
21. Mayorga M. Niveles de Proteinuria en Gestantes con Preeclampsia y Normotensas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Tesis para optar título de Médico-Cirujano - Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima 2001.
22. Dasari R, Narang A, Vasishta K, Garewal G. Effect of maternal low dose aspirin on neonatal platelet function. *Indian Pediatr* 1998;35(6):507-11.
23. Mattar F, Sibai BM: Prevention of preeclampsia. *Semin Perinatal* 1999;23(1):58-64. Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of preeclampsia. *Lancet* 1998;350(9087):1267-71.