

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Prevención de la preeclampsia: actualización del uso de la aspirina

Trabajo de titulación previo a la
obtención de título de Médico

Autores:

Sonia María Culcay Siavichay

David Esteban Rodríguez Vásquez

Director:

Jorge Victoriano Mejía Chicaiza

ORCID:  0000-0002-4479-1209

Cuenca, Ecuador

2024-06-04

Resumen

Antecedentes: la preeclampsia es una de las principales causas de complicaciones graves materno-fetales y en Ecuador constituye la primera causa de mortalidad materna. Así, se ha precisado un método de prevención, siendo el más aceptado la aspirina en dosis bajas. No obstante, varios aspectos sobre su administración aún son motivo de controversia por la heterogeneidad de resultados en investigaciones realizadas. Objetivo: describir los conocimientos actuales sobre la administración de ácido acetilsalicílico (dosis, semana de gestación y factores intrapersonales) para la prevención de la preeclampsia. Metodología: revisión exhaustiva de ensayos clínicos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de cohorte. Los artículos incluidos fueron publicados en el periodo de enero 2019 - enero 2023, en idioma inglés y español, y extraídos de las plataformas PubMed y Cochrane. Resultados: se seleccionaron 24 artículos para la extracción de datos y la síntesis cualitativa encontrando un rango de dosis desde 50 mg hasta 160 mg; siendo las dosis mayores a 80 mg las que evidenciaron mayor efectividad. Además, iniciar antes de las 16 semanas mostró un efecto significativo, pero antes de las 11 no; después de las 20 hay evidencia contradictoria. Las características personales y comorbilidades interfieren en el efecto preventivo. Conclusiones: aún cuando no existe un consenso establecido, dosis mayores o iguales a 80 mg de aspirina administradas antes de las 16 semanas indican mayor eficacia; no obstante la obesidad e hipertensión crónica parecen determinar la necesidad de una dosis mayor.

Palabras clave del autor: preeclampsia, prevención, aspirina, dosis, gestación



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Preeclampsia is one of the main causes of serious maternal-fetal complications and in Ecuador it is the leading cause of maternal mortality. Thus, a prevention method has been specified, the most accepted being low-dose aspirin. However, several aspects of its administration are still controversial due to the heterogeneity of the results in the investigations carried out. Objectives: to describe the current knowledge on the administration of aspirin (dose, week of gestation and interpersonal factors) for the prevention of preeclampsia in high-risk women. Methods: Comprehensive review of randomized controlled clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and cohort studies. The included articles were published in the period from January 2019 to January 2023, in English and Spanish, and extracted from the PubMed and Cochrane platforms. Results obtained: 24 articles were selected for data extraction and qualitative synthesis. A range of doses from 50 mg to 160 mg was obtained; being the doses greater than 80 mg those that showed greater effectiveness. Starting before 16 weeks showed a significant effect but not before 11; after 20 there is conflicting evidence. Personal characteristics and comorbidities interfere with the preventive effect. Conclusions: Even when there is no established consensus, doses equal to or greater than 80 mg of aspirin administered before 16 weeks indicate greater efficacy; however, obesity and chronic hypertension seem to determine the need for a higher dose.

Author Keywords: preeclampsia, prevention, aspirin, dose, pregnancy



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I.....	13
1.1. Introducción.....	13
1.2. Planteamiento del Problema.....	14
1.3. Justificación.....	15
Capítulo II.....	17
2. Fundamento Teórico.....	17
2.1. Trastornos Hipertensivos del embarazo	17
Tabla 1. Conceptos y definiciones de los trastornos hipertensivos del embarazo.....	17
Tabla 2. Criterios de gravedad de hipertensión y lesión de órgano blanco	18
Fuente: Uptodate (10).....	18
2.1.1. Cambios en la función cardiovascular durante el embarazo:.....	19
2.2. Preeclampsia	19
2.2.1 Fisiopatología:.....	19
2.2.2. Etiología:.....	20
2.2.3. Patogénesis:	22
2.2.4. Complicaciones durante el embarazo.....	23
2.2.5. Complicaciones maternas a largo plazo.....	25
2.2.6. Complicaciones fetales a largo plazo.....	25
2.3. Ácido acetilsalicílico.....	26
2.3.1. Historia.....	26
2.3.2. Mecanismo de acción en la prevención de la preeclampsia.....	26
2.3.3. Seguridad en el embarazo.....	29
2.3.4. Recomendaciones actuales de las Guías de Manejo Clínico.....	29
Tabla 3. Factores para determinar el riesgo de una embarazada de presentar preeclampsia.....	30
Capítulo III.....	31
3. Objetivos:.....	31
3.1. Objetivo general:.....	31
3.2. Objetivos específicos:.....	31
Capítulo IV.....	32
4. Metodología:.....	32
4.1. Diseño del estudio:.....	32
4.2. Área del estudio:	32
4.3. Universo y muestra:.....	32
4.4. Criterios de inclusión y exclusión:.....	32
4.4.1. Criterios de inclusión.....	32
4.4.2. Criterios de exclusión	33
4.5. Variables del estudio:.....	33
4.6. Método:.....	33
4.7. Técnica:	33
4.7.1. Estrategia de búsqueda.....	33

4.7.2. Identificación de potenciales artículos.....	33
4.7.3. Extracción de datos de los artículos seleccionados.....	34
4.7.4. Análisis y presentación de los resultados.....	34
4.8. Instrumento:.....	34
4.9. Autorización.....	34
4.10. Capacitación	34
4.11. Supervisión.....	34
4.12. Aspectos éticos.....	34
4.13. Conflictos de interés.....	35
Capítulo V.....	36
5. Resultados.....	36
5.1. Selección de los estudios.....	36
Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de la literatura.....	36
5.2. Artículos que evidenciaron un efecto beneficioso de la aspirina.....	37
Figura 2. Distribución de artículos por efecto encontrado.....	37
5.3. Dosis empleadas por los artículos.....	37
Figura 3. Distribución de artículos por dosis empleada.....	38
5.4. Semana de gestación a partir de la cual se utilizó la aspirina.....	38
Figura 4. Distribución de artículos por semana de gestación a partir de la cual se inició la aspirina.....	39
5.5. Factores intrapersonales identificados.....	39
Figura 5. Distribución de artículos por factores intrapersonales analizados...	40
5.6. Calidad metodológica de la evidencia obtenida.....	40
Tabla 4. Datos informativos de los artículos empleados.....	42
Tabla 5. Resumen y resultados de los artículos empleados.....	47
Tabla 6. Calidad de evidencia GRADE de los artículos seleccionados que sean de fuente primaria.....	54
Tabla 7a. Dominios evaluados para el instrumento AMSTAR-2.....	59
Tabla 7b. Calidad de evidencia AMSTAR-2 de la evidencia obtenida.....	60
Capítulo VI.....	61
6. Discusión, limitaciones y fortalezas.....	61
6.1 Discusión.....	61
6.1.1 Dosis.....	61
6.1.2. Periodo de gestación.....	63
6.1.3. Factores intrapersonales que influyen.....	65
6.2 Limitaciones y fortalezas.....	66
Capítulo VII.....	68
7.1. Conclusiones y Recomendaciones.....	68
7.1.1. Conclusiones.....	68
7.1.2 Recomendaciones.....	68
Referencias.....	70

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de la literatura	35
Figura 2. Distribución de artículos por efecto encontrado	36
Figura 3. Distribución de artículos por dosis empleada.....	37
Figura 4. Distribución de artículos por semana de gestación a partir de la cual se inició la aspirina	38
Figura 5. Distribución de artículos por factores intrapersonales analizados.....	39

Índice de tablas

Tabla 1. Conceptos y definiciones de los trastornos hipertensivos del embarazo.....	16
Tabla 2. Criterios de gravedad de hipertensión y lesión de órgano blanco.....	17
Tabla 3. Factores para determinar el riesgo de una embarazada de presentar preeclampsia.....	29
Tabla 4. Datos informativos de los artículos empleados.....	41
Tabla 5. Resumen y resultados de los artículos empleados.....	46
Tabla 6. Calidad de evidencia GRADE de los artículos seleccionados que sean de fuente primaria	53
Tabla 7a. Dominios evaluados para el instrumento AMSTAR-2.....	58
Tabla 7b. Calidad de evidencia AMSTAR-2 de la evidencia obtenida	59

Agradecimiento

“La gratitud es la memoria del corazón”-

- Jean-Baptiste Massieu

Quiero expresar mi gratitud en primer lugar a Dios por permitirme tener la oportunidad de estudiar la carrera y darme la resiliencia para continuarla hasta el final.

De la misma manera agradezco a mi alma mater, la Universidad de Cuenca, por acercarme a mi sueño de ser médico y por ser el escenario de una de las etapas más importantes de mi vida. Además darle las gracias a nuestro asesor de tesis, el Dr. Jorge Mejía por acompañarnos paso a paso desde el día uno, guiándonos en este proceso con su conocimiento y consejos.

También quiero agradecer a mi familia y amigos por estar ahí para mí cuando más lo necesitaba, por ser un faro que me guía en momentos de confusión y siendo la roca a la que aferrarse en momentos de debilidad.

Darle las gracias a David, que más que un compañero de tesis es un gran amigo de toda la carrera, ha recorrido conmigo este largo camino y ha estado ahí para recordarme que por más oscura que se ponga la vida “The sun will shine on us again”

Sonia María Culcay Siavichay

Dedicatoria

A mis padres, Sonia y Henry por quererme con todo su corazón y motivarme siempre a ser una buena persona, a no darme por vencida . Les dedico este proyecto y les dedicaré todo aquello que haga o que logre porque es gracias a ellos y a su esfuerzo que he sido capaz de dar cada paso que doy.

A mis abuelitos, por cuidarme desde pequeña y mostrarme la gentileza de la gente. En especial a mi abuelito Miguel, él fue la razón por la que quise seguir esta carrera y nada me rompe más el corazón que el hecho que no esté aquí conmigo para verme convertida en “la doctora de la familia”. Allá en el cielo donde esté, le dedico todo el esfuerzo que he puesto y pondré en ser un grán médico.

A mi hermana, Erika, porque saber que esa niña pequeña que llegó del hospital un octubre de 2006 va a seguir mis pasos es siempre un motivo para seguir adelante.

A toda mi familia porque son lo más grande que tengo.

A mis amigos: Carlitos, Paco, Dani Du, Clau, Dome, Sergio, Nathy, Dani Ro, David Ro, Andre y Ma Belén. Porque estuvieron ahí cuando necesité un hombro para llorar o una broma para reir y convirtieron algo que me aterraba como es la Universidad, en una de las mejores experiencias. Soy privilegiada de decir que hice una segunda familia y por eso les dedico este trabajo.

Al buen Carrito Azul que está pasando ahora por momentos difíciles, por tantas veces recorrer ese camino lleno de baches a mi casa y llevarme a donde necesitase.

A todos aquellos que de una u otra forma, con cada granito de arena, me han convertido en la persona que soy....

Sonia María Culcay Siavichay

Agradecimiento

Le agradezco profundamente al Doctor Jorge Mejia por su tiempo y compromiso, fue gracias su guía durante todo este proceso que logramos culminar con éxito la realización de este trabajo. Quiero agradecer a los docentes de la Carrera de Medicina por todo el tiempo, la paciencia y esfuerzo que nos dedicaron a largo de estos años, sobre todo aquellos que siempre mantuvieron el respeto y la calidad humana al momento de compartir sus conocimientos. Por último, quiero agradecer a la Universidad de Cuenca por abrirme las puertas, por haber sido mi hogar durante cinco años y por haberme permitido vivir las más satisfactorias y maravillosas experiencias tanto académicas como personales.

David Esteban Rodriguez Vasquez

Dedicatoria

A Dios por haber sido mi fuerza y fortaleza durante todo este tiempo, sobre todo en los momentos más difíciles.

A mis padres Freddy y Gladys, a mis hermanos Andrea e Ismael y a mi abuela Elena; quienes me han brindado todo su apoyo, paciencia, comprensión y amor a lo largo de mi vida académica y personal.

A mis amigos y amigas, quienes de una u otra forma me motivaron para ser mejor y me ayudaron a sobrellevar el día a día con un abrazo o una sonrisa.

A Sonia, quien ha sido mi compañera, mi amiga y mi confidente, sus palabras y consejos fueron el impulso necesario para llegar a este momento.

David Esteban Rodriguez Vasquez

Capítulo I

1.1. Introducción

Los trastornos hipertensivos del embarazo son unas de las principales causas de morbi-mortalidad materna y fetal a nivel mundial. Dentro de dichos trastornos, la preeclampsia ha tenido un gran interés, ya que al ser una etapa inicial se pueden adoptar medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas que faciliten su prevención y así evitar el desarrollo de los efectos negativos materno-fetales. Sin embargo, como su fisiopatología no está del todo establecida, se ha presentado una gran dificultad para establecer medidas altamente efectivas para su prevención y manejo.

Actualmente, se manejan varias recomendaciones para la prevención de la preeclampsia, dentro de ellas las más importantes son; la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico en pacientes con riesgo elevado, suplemento de calcio en mujeres que se encuentren por debajo de los requerimientos diarios, pérdida de peso en pacientes obesas previo al embarazo, entre otros.

El ácido acetilsalicílico, también llamado aspirina, pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos y cuenta con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipirética. Su mecanismo de acción se basa en la inactivación de las enzimas ciclooxigenasa (COX)-1 y COX-2, suprimiendo la producción de prostaglandinas y tromboxanos; además esta reducción de los tromboxanos le atribuye al fármaco una acción antitrombótica.

El uso de la aspirina como medida farmacológica estándar para la prevención de la preeclampsia es mundialmente difundida, ya que durante décadas se han realizado estudios que establecieron una reducción clínicamente significativa del desarrollo de la preeclampsia, al usar dosis bajas en mujeres con alto riesgo. Sin embargo son muchos los aspectos sobre el uso de este fármaco en la preeclampsia que no han sido dilucidados en su totalidad, por ello aún sigue siendo tema de discusión e investigación.

Por otro lado, ciertas medidas que en años pasados se las consideraba eficaces como: mantenimiento de una dieta hiposódica y/o la administración de vitaminas (A, E y otras) durante el embarazo, se han puesto en duda debido a que al someterse a estudio, sus resultados no han sido significativos para prevenir el desarrollo de la preeclampsia.

Mediante este trabajo de revisión bibliográfica se pretende sintetizar la información actualizada acerca de las dosis mínima efectiva de la aspirina en la prevención de la preeclampsia, el tiempo o periodo de gestación de inicio de la medicación, y la influencia de los factores intrapersonales en su eficacia.

1.2. Planteamiento del Problema

La preeclampsia es uno de los principales problemas de salud pública a nivel global, ya que se encuentra dentro las principales causas de morbi-mortalidad materna; además de representar un importante porcentaje de las hospitalizaciones y utilización de recursos sanitarios.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), aproximadamente 830 mujeres mueren diariamente por complicaciones relacionadas con el embarazo o el parto, a pesar de que la mayoría de estas son prevenibles o tratables. (1,2) Dentro de las principales causas se encuentra la hipertensión gestacional (preeclampsia y eclampsia), como la tercera más importante, después de las hemorragias graves y las infecciones. (1,2) La preeclampsia puede presentarse entre el 2% al 8% de los embarazos a nivel mundial y representa entre el 10 al 15% de las muertes maternas. (2,3)

Un gran porcentaje de las muertes maternas a nivel mundial es proveniente de los países en vías de desarrollo, debido a las escasas medidas y políticas de salud pública destinadas a la detección temprana y prevención de varias patologías. Actualmente en Latinoamérica, la PAHO determinó que la prevalencia de la preeclampsia es del 6,6%, un valor superior al obtenido en el meta-análisis realizado en el 2013; además a nivel de Latinoamérica y el Caribe los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas. (2,4)

En Ecuador, la gaceta epidemiológica del 2021 establece que los trastornos hipertensivos del embarazo encabezan la lista de las principales causas de mortalidad materna en el país con un porcentaje del 26%; seguido de la sepsis (10,24%) y las hemorragias obstétricas (7,87%)(5). El grupo etario con mayor porcentaje de muertes maternas es el comprendido entre los 35 a 39 años (27,87%), seguido del grupo de edad de 25 a 29 años; así mismo las mujeres multigestas de 3 a 5 gestas presenta el mayor porcentaje de muertes maternas en el país (36,72%) (5).

La aspirina es el método actual recomendado para la prevención de la preeclampsia en mujeres que se consideran de alto riesgo; es decir, aquellas mujeres con antecedentes personales y familiares de preeclampsia, multigestas, con hipertensión crónica, diabetes tipo 1 y 2, con enfermedad renal y/o con enfermedades autoinmunes (6,7).

La investigación acerca del uso de la aspirina como medida preventiva para la preeclampsia demostró que su mecanismo de acción contrarresta en parte el proceso fisiopatológico de este trastorno. (8) Desde un inicio los estudios establecieron una adecuada seguridad en la administración de este medicamento en embarazadas de alto riesgo; sin embargo los datos

de su efectividad fueron muy variables debido a la influencia de otros factores, como la dosis mínima, la semana gestacional de inicio, comorbilidades y otras. (8)

Desde los estudios iniciales se estableció la efectividad de la aspirina como medida preventiva de la preeclampsia, demostrando una significativa reducción de su prevalencia y adecuada seguridad, en embarazadas de alto riesgo. Ahora bien, han sido innumerables los estudios publicados hasta la fecha y son muchos los que concuerdan con recomendaciones como la administración de dosis bajas entre 60 a 150 mg, el inicio de la medicación antes de las 16 semanas de gestación.

Por otro lado, ese gran número de estudios realizados han arrojado datos y resultados que son contradictorios; por ejemplo, un estudio publicado por Askie et al. en el 2017 establece que la administración de aspirina antes o después de las 16 semanas de gestación no influye su efectividad; pero en un boletín del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) del 2020 se incluye un metanálisis que afirma que la aspirina administrada después de las 16 semanas tiene tan solo una reducción modesta de la prevalencia de la preeclampsia. (8,9)

Es debido a estos resultados incongruentes y al hecho de que en los últimos años no ha habido una reducción significativa en la prevalencia de la preeclampsia, que este problema de salud sigue siendo un campo muy importante de estudio. (8)

En base a lo expuesto anteriormente, la pregunta de investigación es: ¿Cuál es la evidencia actual respecto a la prevención de la preeclampsia mediante la administración de ácido acetilsalicílico en mujeres de moderado-alto riesgo?

1.3. Justificación

La preeclampsia constituye un desafío para la salud a nivel mundial debido a que incide significativamente en las tasas de morbi-mortalidad materno-fetal. Además, representa un impacto negativo para el manejo de los recursos de salud pública principalmente por dos motivos derivados de sus complicaciones: 1) es una reconocida causa de hospitalización en obstetricia y 2) puede llevar al desarrollo de patologías crónicas que necesiten tratamiento de por vida. En el Ecuador, al igual que en otros países en desarrollo, la preeclampsia ha demostrado ser un reto aún más grande pues existe un mayor riesgo de presentar la enfermedad.

Es así que es imperativa una adecuada valoración clínica para cada paciente con el propósito de tomar las medidas preventivas necesarias que permitan minimizar los riesgos. En este contexto, la administración de ácido-acetilsalicílico es actualmente la piedra angular

de los esquemas de prevención de preeclampsia pues su uso ha demostrado beneficio en la profilaxis de la enfermedad además de ser seguro para el uso en embarazadas y de tener un precio bastante accesible. No obstante, cabe señalar que la investigación de este medicamento está lejos de terminar pues aún existen interrogantes, especialmente debido a que no se tiene definido su mecanismo de acción en la prevención de la preeclampsia por lo que continuamente se están realizando nuevos estudios.

Esta revisión bibliográfica busca recoger y actualizar la información disponible sobre la profilaxis de la preeclampsia enfocándose en los consensos recientes sobre la administración de la aspirina. Con los datos recopilados se pretende facilitar a la comunidad médica el acceso a las nuevas herramientas en el manejo de pacientes con alto riesgo de padecer este trastorno de modo que se mejore el pronóstico de la madre y de la descendencia. En adición, se busca beneficiar a estudiantes e investigadores del área de salud pues esta revisión será recabada de artículos con alta calidad de evidencia de manera que pueda enriquecer la información a la que tienen acceso.

Esta revisión está orientada a las líneas emergentes y deseables de investigación de la Universidad de Cuenca sobre salud integral sexual y reproductiva por ciclos de vida, del Ministerio de Salud Pública en la línea de Trastornos Hipertensivos dentro del Área 5: Enfermedades Maternas; además el INSPI (Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública) señala dentro de las prioridades investigativas a las enfermedades materno-fetales y la hipertensión arterial en el embarazo.

Los datos obtenidos en esta revisión bibliográfica pasarán a formar parte del Repositorio Institucional de la Universidad de Cuenca de modo que sea accesible para estudiantes y profesionales interesados en realizar trabajos e investigaciones futuras. Además, la información recolectada será difundida mediante las plataformas virtuales de la universidad.

Capítulo II

2. Fundamento Teórico

2.1. Trastornos Hipertensivos del embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo hacen referencia a un grupo de patologías que compranet la característica de una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg; pero se diferencian por el momento de aparición, la duración y la gravedad de los síntomas. En la Tabla 1 se describen los conceptos y definiciones de los principales trastornos hipertensivos del embarazo. (9–11)

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de morbilidad materna y fetal a nivel mundial; ya que afecta entre el 5 al 10 % de los embarazos. (9,11) La prevalencia e incidencia de estos trastornos se ven fuertemente influenciados por factores sociodemográficos, genéticos, étnicos y clínicos. Todos estos factores nos ayudan a identificar aquella población vulnerable sobre la cual se pueden llevar a cabo medidas profilácticas. (9,11)

Tabla 1. Conceptos y definiciones de los trastornos hipertensivos del embarazo.

Hipertensión gestacional	Nueva aparición de PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg en al menos 2 ocasiones con 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una persona previamente normotensa. Y sin signos de proteinuria ni de disfunción orgánica. (10,11)
Preeclampsia	Nueva aparición de PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg en al menos 2 ocasiones con 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una persona previamente normotensa” o “PAS ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg confirmada en un intervalo corto (minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna”. + “Proteinuria o con ausencia de proteinuria pero con al menos uno de los criterios de lesión de órgano blanco. Leve y severa (10,11)
Eclampsia	Paciente con preeclampsia que presenta convulsiones generalizadas y que no son atribuibles a otra causa. (10,11)

Síndrome de HELLP	Complicación del embarazo en la que se presenta el trastorno hipertensivo sumando a: Hemólisis microangiopática, elevación de la enzimas hepáticas y Trombocitopenia. (10,11)
Hipertensión crónica	Hipertensión diagnosticada antes del embarazo o al menos en dos ocasiones antes de la semana 20 de gestación. (8,9) La hipertensión se diagnostica por primera vez durante el embarazo y persiste al menos por 12 semanas después del parto. (10,11)

Fuente: Uptodate. (10) Khedagi et al. (11)

Elaborado por: Culcay S, Rodríguez D.

Así mismo es importante señalar cuales son los criterios para definir una hipertensión grave y los criterios de la lesión de órgano blanco (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de gravedad de hipertensión y lesión de órgano blanco

Hipertensión grave	PAS $\geq$ 160 mmHg y/o PAD $\geq$ 110 mmHg. (10)
Proteinuria	$\geq$ 300 mg por recolección de orina de 24 horas, o relación proteína:creatinina $\geq$ 0.3, o lectura de tira reactiva de orina $\geq$ 2+ (+). (10)
Trombocitopenia	Conteo de plaquetas $<$ 100.000/microL. (10)
Función hepática	Elevación de las enzimas hepáticas (el doble del valor de referencia) o dolor severo persistente en el cuadrante superior derecho o epigastrio que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos. (10)
Función renal	Insuficiencia renal progresiva: concentraciones séricas de creatinina $>$ 1.1 mg/dL o el doble de las concentraciones séricas de creatinina basales en ausencia de enfermedad renal. (10)
Integridad pulmonar	Edema pulmonar. (10)
Integridad neurológica	Afectación visual (visión borrosa, escotomas, diplopía, fotofobia, etc.) y/o neurológica (Hiperreflexia, cefalea persistente, agitación psicomotriz, etc.). (10)

Fuente: Uptodate (10)

Elaborado por: Culcay S, Rodríguez D.

2.1.1. Cambios en la función cardiovascular durante el embarazo:

El embarazo es un proceso dinámico en donde se incrementan las demandas metabólicas y se producen varias adaptaciones hemodinámicas, las cuales regresan a la normalidad después del parto. En términos generales durante la gestación hay un incremento del gasto cardíaco y del volumen plasmático, junto con una reducción de la resistencia vascular periférica. Por otro lado, una adaptación incorrecta del organismo de la embarazada puede conllevar riesgo tanto para ella como para el producto. (11)

En el transcurso del primer trimestre del embarazo tenemos una reducción del 10 % del valor de la presión arterial normal, debido a una vasodilatación periférica generalizada. (11) Los altos niveles de progesterona, estrógenos y relaxina (hormona que aumenta la producción de óxido nítrico), generan una reducción de la resistencia vascular periférica y por ende de la presión arterial. Así mismo, esta vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo renal y por consiguiente la tasa de filtración glomerular, acentuando así la hipotensión. (11)

El propio organismo de la embarazada activa mecanismos compensadores como el aumento en la sensibilidad de los barorreceptores y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estos procesos contrarrestan la pérdida renal de sal y agua y aumenta el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca. (11)

En el segundo trimestre del embarazo, los niveles de relaxina alcanzan un valor estable y la presión arterial se mantiene en un valor meseta. Sin embargo, el gasto cardíaco sigue aumentando hasta un 45 % a las 24 semanas de gestación. Si después de las 20 semanas de gestación se presenta una hiperactividad simpática, se puede presentar hipertensión gestacional o preeclampsia. (11)

En el último trimestre hay un pico del gasto cardíaco y los valores de la presión arterial ascienden a los habituales. Además, se asegura un correcto aporte sanguíneo al feto gracias a la reducida viscosidad de la sangre, la cual es resultado del aumento de la relación entre el volumen plasmático y la masa eritrocitaria (más volumen menos masa). (11) El volumen sanguíneo aumenta hasta en un 50 % en la embarazada a modo de un reservorio en caso de pérdida durante el parto. La frecuencia cardíaca alcanza un pico hasta un 25 % de su valor basal. Durante el trabajo de parto la presión arterial sistólica puede aumentar entre un 15 % - 25 % y la diastólica entre un 10 % - 15 %. (11)

2.2. Preeclampsia

2.2.1 Fisiopatología:

Los mecanismos involucrados en la fisiopatología aún no están completamente

comprendidos ni descritos. Por ello, muchas investigaciones están enfocadas en el estudio de los principales componentes biomoleculares del desarrollo de la preeclampsia para poder desarrollar estrategias terapéuticas específicas o dirigidas. (9,12)

Ahora bien, la mayoría de la literatura nos habla de dos etapas en el desarrollo de la preeclampsia, la primera llamada “placentación anormal” la cual es un proceso de invasión anormal del trofoblasto y una remodelación inadecuada de las arterias espirales. Después de esta se desarrolla el “síndrome materno”, caracterizado por proceso de lesión y disfunción endotelial generalizada debido al desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos en la madre, lo que conlleva a una disfunción multiorgánica. (9,12)

2.2.2. Etiología:

Se han propuesto varios mecanismos para poder explicar el desarrollo de la preeclampsia pero los que han tomado mayor importancia son:

- Invasión trofoblástica anormal a los vasos uterinos durante la implantación placentaria.
- Tolerancia inmunológica inadaptada entre los tejidos maternos, paternos y fetales
- Mala adaptación materna a los cambios cardiovasculares y/o inflamatorios del embarazo
- Factores genéticos.

Estos mecanismos deben ser capaces de responder el porqué del gran número de casos de preeclampsia en grupos determinados de mujeres, como; embarazos molares, primigestas, o embarazos gemelares; además de aquellas con comorbilidades como diabetes mellitus (DM), obesidad, enfermedades cardiovasculares, entre otras. (13,14)

1. Invasión trofoblástica anormal:

Cabe recordar, que durante una implantación placentaria normal, las arterias espirales tanto de la decidua como del miometrio sufren una “remodelación”. Las células del citotrofoblasto invaden y reemplazan a las células endoteliales y musculares de estas arterias con el propósito de aumentar su diámetro transversal y su compliancia, lo que asegura un correcto aporte sanguíneo a la placenta y al feto. (9,11,13,14)

Pero durante la preeclampsia este proceso no se lleva a cabo o se lo hace de manera incompleta, es decir, únicamente las arterias de la decidua basal son revestidas por trofoblasto pero no las miometriales, por lo que estas arterias tienen solo la mitad del diámetro que deberían. (14)

Este estrecho lumen disminuye el flujo sanguíneo placentario, generando hipoxia y liberación de partículas placentarias llamadas micropartículas. Dentro de estas tenemos varios factores antiangiogénicos, además de procesos de estrés oxidativo mediado por las especies reactivas de oxígeno los cuales son lesivos para el feto y para la madre. (9,11,13,14)

Desde el punto de vista de la microscopía electrónica, se pueden apreciar cambios iniciales de la preeclampsia como: daño del endotelio, necrosis medial, trasudado de componentes plasmáticos y proliferación miointimal. (14)

2. Factores inmunológicos:

En el embarazo normal se necesita una tolerancia materna a los antígenos placentarios y a los fetales que derivan de la parte paterna. Por ello se ha planteado la teoría que en el caso de preeclampsia, esta tolerancia se pierde por lo que en la interfaz placentaria se observa un rechazo agudo de los injertos. (14)

Esta desregulación inmunitaria como teoría del origen de la preeclampsia, se sustenta en el mayor riesgo de preeclampsia que existe en los embarazos que hay una “carga doble” de los cromosomas paternos, como es el caso de la mola hidatiforme o fetos con trisomía 13. Las mujeres primigestas y aquellas con un embarazo de una nueva pareja, al no haber estado en contacto con los antígenos paternos previamente, tienen mayor riesgo de preeclampsia. (14)

Durante el proceso de diferenciación de los linfocitos T a nivel placentario, estos deben dirigirse por la estirpe Th2 lo que favorece una inmunidad humoral. (13) Sin embargo, en caso de preeclampsia, estos se dirigen por una estirpe Th1 lo que favorece la liberación de mediadores proinflamatorios como las Interleucinas 12 y 18 (IL 12 e IL 18) y disminuyen los niveles de la IL 10 desencadenando la apoptosis y reduciendo la invasión de las células del trofoblasto. (13)

3. Activación de las células endoteliales:

La hipoxia e isquemia originadas por la placentación anormal, estimulan la liberación de varios factores antiangiogénicos y metabólicos que desencadenan un ambiente proinflamatorio sistémico que lesiona las células endoteliales de múltiples órganos maternos. Dentro de estos factores tenemos citocinas (factor de necrosis tumoral alfa) y leucinas proinflamatorias, que contribuyen al estrés oxidativo mediado por especies reactivas de oxígeno y radicales libres. (11,13)

Como resultado de la lesión endotelial mediada por estos factores se genera una desregulación de la producción de óxido nítrico y prostaglandinas y se activa la coagulación intravascular. Estos procesos se reflejan en la trombocitopenia y en el aumento de la permeabilidad capilar, lo que genera edema y proteinuria. (14)

4. Factores genéticos:

La interacción entre los cientos de genes maternos y paternos determina la predisposición genética. Por otro lado, la expresión de estos genes dependen de la influencia de factores plasmáticos y ambientales. Varios estudios han determinado que el riesgo para el desarrollo de preeclampsia en las hijas de madre preeclámplicas es del 20 al 40 %, para las hermanas de pacientes preeclámplicas es de 11 a 37 % y para las gemelas de 22 a 47 %. (14)

2.2.3. Patogénesis:

- Vasoespasmo y lesiones endoteliales:

El concepto que asocia a la preeclampsia con el vasoespasmos ha ido tomando fuerza en los últimos años. La activación y la lesión endotelial favorecen un vasoespasmo generalizado con la consiguiente hipertensión arterial, y al mismo tiempo promueven el paso de los componentes plasmáticos (eritrocitos y plaquetas) al espacio subendotelial. Este vasoespasmo reduce el flujo sanguíneo a múltiples órganos lo que puede desencadenar necrosis, hemorragias y otros trastornos terminales. (14)

Por otro lado, como ya se mencionó, la lesión endotelial reduce la producción de óxido nítrico, y aumenta la secreción de sustancias que favorecen la coagulación y una mayor sensibilidad a factores hipertensores. Además la lesión endotelial de los capilares glomerulares deriva en proteinuria. (14)

- Aumento de la respuesta a los hipertensores:

Durante la preeclampsia hay un aumento de la sensibilidad a los factores hipertensores como la norepinefrina y la angiotensina II. Las posibles determinantes de este proceso serían varias prostaglandinas, como la prostaciclina endotelial, tromboxano A₂ y Fosfolipasa A₂, las cuales darán como resultado final mayor sensibilidad a estos hipertensores y una vasoconstricción periférica. (14,15)

Sumado a esto, la reducción del óxido nítrico revierte la refractariedad que debería presentarse durante el embarazo a estos agentes hipertensores; además de que desencadena una elevación de la PA y disminuye la frecuencia cardíaca. (14,15)

- Proteínas angiogénicas y antiangiogénicas:

Dentro de los factores antiangiogénicos tenemos a la tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1) y la endoglina soluble (sEng). El sFlt-1 se une y secuestra al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y al factor de crecimiento placentario (PIGF), los cuales son dos de los factores más importantes para el crecimiento y mantenimiento de las células endoteliales, en especial en aquellos vasos fenestrados (hígado, cerebro, glomérulos). (9,13) Por otro lado, la endoglina disminuye los niveles del factor de crecimiento transformante (TGF)- β , el cual es imprescindible para la migración y proliferación de las células endoteliales. (9,13)

Estos factores son los responsables posteriormente de generar estrés oxidativo, disfunción endotelial y microembolos, desencadenando una disfunción multiorgánica. Tanto la sFlt-1 y la sEng muestran niveles anormalmente altos meses antes de que la preeclampsia sea clínicamente evidente; incluso un estudio realizado establece que con niveles el doble de los basales de la sFlt-1 y la sEng, el riesgo de preeclampsia aumenta en 39% y 74%, respectivamente. (9,13)

2.2.4. Complicaciones durante el embarazo

Las pacientes que desarrollan preeclampsia corren el riesgo de presentar eventos adversos entre los que destacan:

- Progresión a eclampsia: la eclampsia es una de las complicaciones agudas más graves del embarazo y conlleva alta morbilidad y mortalidad. Hay una diferencia considerable en la tasa de eclampsia entre los países desarrollados (1.6 -10 por 10 000 partos) y los países en vías de desarrollo (50 -151 por cada 10000 partos) (16). Varias complicaciones pueden resultar de la eclampsia: requerir intubación después de una convulsión, hemorragia intracraneal, insuficiencia respiratoria, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), edema cerebral y otras complicaciones fatales(17).
- Lesión renal aguda: la preeclampsia es una de las causas más comunes de lesión renal aguda (LRA), representa alrededor del 15 al 20 % de las LRA relacionadas con el embarazo. Los trastornos hipertensivos son una causa renal de la patología al provocar daño endotelial, coagulopatía/microangiopatía trombótica y posible necrosis tubular aguda. Estudios en base a biopsias renales señalan daño al órgano diana en forma de endoteliosis glomerular y lesión vascular (18,19).
- Síndrome de HELLP: La incidencia es relativamente baja, representando entre el 0,5 y 0,9% de la población embarazada, no obstante, se debe tener en cuenta la alta

tasa de complicaciones y muertes por demora de tratamiento. En los casos de preeclampsia con características graves y específicamente el síndrome HELLP, las complicaciones hepáticas también presagian importantes implicaciones para la salud materna que pueden llegar a ser tan graves como la muerte debido a coagulación intravascular diseminada (CID), desprendimiento de placenta, hemorragia posparto o insuficiencia renal aguda.(20,21)

- Accidente cerebrovascular y hemorragia cerebral: Aún a pesar de ser relativamente poco frecuente, se debe considerar esta complicación ya que representa un potencial devastador y una alta morbilidad asociada. El dieciocho por ciento de los accidentes cerebrovasculares isquémico (IS) y hemorrágicos (HS) que ocurren en mujeres jóvenes están relacionados con el embarazo y el HS es el tipo más común de accidente cerebrovascular relacionado con el embarazo. En grupos de alto riesgo, como las mujeres con preeclampsia, la incidencia de ambos subtipos de ictus combinados es hasta 6 veces mayor que en mujeres embarazadas sin estos trastornos. (22,23)
- Desprendimiento de placenta: El desprendimiento de placenta se define como una separación prematura de la placenta de la pared uterina antes del nacimiento del feto (24). Los factores de riesgo de desprendimiento incluyen trastornos hipertensivos maternos, edad materna avanzada, multiparidad, entre otros. Recientemente se ha estudiado el impacto de su presencia en la salud materno-fetal con resultados que se inclinan a que la descendencia de una gestante con preeclampsia tiene peor pronóstico. (25,26)
- Consecuencias fetales: La preeclampsia está estrechamente relacionada con los resultados perinatales adversos, como el aumento de la tasa de cesáreas, puntajes de Apgar bajos, etc. Parte de estas consecuencias que llevan a un aumento de la morbilidad perinatal para el feto están relacionadas a la indicación de un parto prematuro inducido, hasta el momento el único tratamiento definitivo para la preeclampsia. Por otro lado, las pacientes con preeclampsia tienen mayores probabilidades de restricción del crecimiento fetal y de oligohidramnios. (9)
- Otras complicaciones relevantes
 - Insuficiencia cardíaca: el aumento de la poscarga debido a una mayor resistencia vascular conduce a un empeoramiento de la remodelación del ventrículo izquierdo, lo que resulta en una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo aislada de leve a moderada.(9)

- Edema pulmonar: hay 4 componentes del edema pulmonar en la preeclampsia: aumento de la permeabilidad vascular, disfunción cardíaca, corticosteroides/tocolíticos y sobrecarga de volumen iatrogénica. (9)

2.2.5. Complicaciones maternas a largo plazo

Está bien evidenciado que las mujeres que tuvieron preeclampsia experimentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) y renales más adelante en la vida.

- Enfermedades Cardiovasculares: existen dos hipótesis, una sugiere que la preeclampsia podría ser un identificador de disfunción cardiovascular subyacente, lo que permitiría que el embarazo sirva como una prueba de esfuerzo que exacerba una fisiopatología preexistente; la otra idea es que la preeclampsia provoca cambios duraderos en la vasculatura cardiovascular materna, lo que provoca un envejecimiento prematuro del sistema cardiovascular, lo que aumenta el riesgo de ECV (27). Múltiples estudios y metaanálisis comparan los resultados de eventos cardiovasculares adversos en mujeres con antecedente o no de preeclampsia, los resultados mostraron un aumento del riesgo para: hipertensión crónica, ACV, tromboembolismo venoso, enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca. En adición, se evidenció riesgo de comorbilidades como diabetes y dislipidemia (28–30).
- Enfermedad Renal: existe discusión sobre si la preeclampsia es un factor de riesgo independiente para enfermedad renal crónica o si únicamente evidencia una patología ya existente antes del embarazo. Sin embargo, en estudios recientes se ha podido evidenciar que la preeclampsia se asocia con un mayor riesgo relativo de desarrollar enfermedad renal en la madre y también se les diagnosticó a una edad más temprana que las que no tenían el antecedente (30).

2.2.6. Complicaciones fetales a largo plazo

La evidencia actualmente disponible resalta que la descendencia de embarazos complicados con preeclampsia tiene un mayor riesgo de desarrollar presión arterial alta, diabetes y el doble de riesgo de accidente cerebrovascular en el futuro. Se registran aumentos en la presión arterial sistémica desde niños y jóvenes lo cual podría traducirse en un aumento de la mortalidad por cardiopatía isquémica y ACV (31).

En adición, se han demostrado otras diferencias con niños nacidos sin el antecedente de preeclampsia, incluido el retraso en el desarrollo físico y la maduración del reflejo sensoriomotor, aumento del índice de masa corporal. cambios en la neuroanatomía y

reducciones en la función cognitiva y cambios hormonales (30).

2.3. Ácido acetilsalicílico

2.3.1. Historia

El ácido acetilsalicílico es un medicamento cuyos compuestos se han utilizado desde el antiguo Egipto pues hay registros en papiros que datan de aproximadamente 1500 años a.C. Hipócrates ya lo usaba en forma de té para tratar las fiebres desde el 400 a.C. En 1828 se extrajo el componente activo y se lo llamó salicina para en 1853 finalmente elaborar el ácido acetilsalicílico moderno que se empezaría a comercializar en 1915. Tanto fue el éxito de este fármaco que para 1950 ya había ganado un Récord Guinness como el medicamento más vendido. De esta forma, por su conveniente precio y grandes beneficios, se empezó a investigar otras virtudes. En 1970 se vincula por primera vez la aspirina con la prevención de la preeclampsia al publicarse un estudio de caso (6).

El primer informe de caso que describió el uso de aspirina para el tratamiento de la toxemia recurrente del embarazo utilizó una dosis alta de aspirina (600 mg) tres veces al día. Posteriormente, un estudio observacional informó una menor prevalencia de preeclampsia en mujeres que usaron aspirina durante el embarazo, presumiblemente como analgésico, lo que significa dosis más altas. Sin embargo, todos los ECA que investigan el uso profiláctico de aspirina en mujeres con alto riesgo de preeclampsia han usado aspirina en dosis bajas (32) .

2.3.2. Mecanismo de acción en la prevención de la preeclampsia

En dosis menores a 300 mg es capaz de inactivar de forma selectiva e irreversible a la enzima COX-1, de esta forma suprime la producción de prostaglandinas y tromboxanos e inhibe la agregación plaquetaria.

Debido a que la preeclampsia no cuenta con una explicación fisiopatológica definitiva, no se ha dilucidado el mecanismo por el cual la aspirina actúa en la prevención de la misma. Es así que se cuenta únicamente con especulaciones que proponen los siguientes mecanismos (6):

- a) Mejoría del proceso de placentación
- b) Niveles más bajos de infarto placentario por el efecto antitrombótico de la inhibición de agregación plaquetaria.

c) Efectos antiinflamatorios y estabilización endotelial

Además, in vitro se describe en la literatura que este fármaco modula la secreción de citocinas, reduciendo la apoptosis a los niveles observados en las células trofoblásticas tratadas con suero normotenso, regula al alza la producción de PIGF del trofoblasto y previene diferenciación del trofoblasto comúnmente observada en la preeclampsia (6).

Se podría decir que la justificación principal para el uso de aspirina en dosis bajas para la prevención es restaurar la relación PGI₂/TXA₂. A diferencia de los embarazos sin complicaciones, donde el aumento normal de TXA₂ plaquetario se equilibra con un aumento de PGI₂ debido al estado de hipercoagulabilidad del embarazo, durante la preeclampsia se produce un brusco descenso de los niveles circulantes, urinarios y placentarios de PGI₂. (33).

Esto provoca un desequilibrio sesgado hacia TXA₂ en la relación PGI₂/TXA₂ durante la preeclampsia, lo que resulta en vasoconstricción. Este cambio hacia la vasoconstricción se ve potenciado por la producción anormal de PGF₂ α y PGE₂. Dado que la reducción de PGI₂ precede al inicio clínico de la preeclampsia y la gravedad de la enfermedad se correlaciona positivamente con los niveles de TXA₂ (30,31).

Tanto la COX-1 como la COX-2 se expresan en las vellosidades de la placenta. Dentro de este órgano, el TXA₂ se produce principalmente en las células trofoblásticas cercanas a la circulación materna, mientras que el PGI₂ se genera en las células endoteliales cercanas a la circulación fetal. Durante la preeclampsia, los estudios in vitro han demostrado un incremento en la producción de TXA₂ en el trofoblasto, lo cual puede contribuir al aumento de este compuesto en la circulación materna. Además, se ha observado un aumento en la expresión y actividad de la COX-2 en las células trofoblásticas de las placentas preeclámpticas, lo cual se asocia con una mayor producción de TXA₂ y PGE₂ (30,31).

Durante situaciones patológicas como la hipertensión, la obesidad y la diabetes, el PGI₂ puede provocar vasoconstricción a través de la estimulación de los TP de las células del músculo liso, actuando así como un factor de contracción derivado del endotelio(30,31).

En los últimos años, se ha logrado identificar múltiples vías que intervienen en la patogénesis de la preeclampsia y que pueden interactuar con los prostanoïdes para favorecer su desarrollo. Estos mecanismos, en su mayoría, desempeñan un papel fundamental en los primeros estadios del embarazo, lo que puede explicar por qué la aspirina es más eficaz en la prevención de la preeclampsia cuando se inicia antes de las 16 semanas de gestación. (33).

Efectos de la aspirina al comienzo del embarazo (≤ 16 semanas de gestación)

Inactivación del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)

El VEGF desempeña un papel crucial en la formación de vasos sanguíneos en la placenta, y su nivel aumenta gradualmente durante embarazos sin complicaciones. Sin embargo, durante la preeclampsia, se observa una reducción en los niveles de VEGF en asociación con un aumento en la producción placentaria de sFlt-1. Este incremento en los niveles de sFlt-1 se evidencia semanas antes del inicio clínico de la preeclampsia, lo que sugiere que la inactivación del VEGF desempeña un papel clave en la patogénesis de esta enfermedad (33).

De acuerdo con estos descubrimientos, se ha informado una asociación entre el uso de dosis bajas de aspirina iniciado antes de las 14 semanas de gestación y un aumento longitudinal en los niveles séricos del factor de crecimiento placentario (PIGF) en mujeres con alto riesgo de preeclampsia. Dado que el PIGF es un homólogo del VEGF y actúa de manera similar como un ligando natural de sFlt-1, se sugiere que la regulación positiva del PIGF durante el tratamiento con dosis bajas de aspirina puede ser indirecta a través de la inhibición de sFlt-1.

(32).

Desregulación de la vía del óxido nítrico (NO)

La deficiencia de óxido nítrico (NO) puede ser causada por (a) la disminución de los vasodilatadores dependientes de NO, como el estrógeno y el VEGF, o el aumento de sFlt-1 y los mediadores inflamatorios; o (b) una reducción en la biodisponibilidad de NO debido al incremento del estrés oxidativo. Esta deficiencia contribuye a la aparición de la preeclampsia y la disfunción endotelial en las madres. Se ha planteado la posibilidad de que la aspirina pueda contrarrestar la regulación negativa inducida por los radicales libres en la eNOS, lo que a su vez puede afectar la producción de NO, aunque esto aún no se ha investigado en seres humanos (33).

Además, el estrés oxidativo produce peroxidasas lipídicas que aumentan la COX y el TXA₂. En mujeres con riesgo de preeclampsia, se encontró que la administración de dosis bajas de aspirina (81 mg/día) entre las 9 y las 34 semanas de gestación disminuye las peroxidasas lipídicas y el TXA₂, sin afectar el PGI₂ (medido después de 3 a 4 días y 3 a 4 semanas de tratamiento). Además, en tejido placentario preecláptico tratado con diferentes dosis de aspirina, se demostró que el efecto inhibitorio de las peroxidasas lipídicas depende de la

dosis utilizada. (34,33).

Inmunidad e inflamación

Durante el embarazo, el sistema inmunológico tiende a suprimirse de manera normal para prevenir el rechazo del feto. Sin embargo, en casos de preeclampsia, tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo se activan, lo que resulta en aumentos en las citocinas proinflamatorias circulantes, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Durante la preeclampsia, la vía del factor de transcripción NF-kB se activa a través de los receptores tipo toll, lo cual conduce a la liberación de citocinas inflamatorias y a una regulación positiva de la COX-2 (33,34).

La aspirina puede unirse a la cinasa celular IKK- β , lo que evita la regulación de la expresión génica mediada por NF-kB, independientemente de la vía de los prostanoïdes a través de la COX. Por lo tanto, se plantea que la administración de aspirina podría prevenir la activación posterior inducida por NF-kB de la disfunción endotelial mediada por COX-2 y TNF- α , lo que a su vez reduciría significativamente la hipertensión y la proteinuria en vivo (32).

2.3.3. Seguridad en el embarazo

La aspirina ha probado ser bien tolerada por las gestantes y es considerado un medicamento seguro en el embarazo. Los resultados de diferentes estudios señalan que no hay una relación entre este agente antiplaquetario y malformaciones congénitas u otra afección del bienestar del feto(6).

En lo que se refiere a la embarazada, se ha reportado molestias gastrointestinales y urticaria, sin embargo no hay ningún otro malestar que pudiese amenazar la integridad de la madre (6).

2.3.4. Recomendaciones actuales de las Guías de Manejo Clínico

En su último boletín emitido en el 2018, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad de Medicina Materno Fetal recomiendan la profilaxis con 81 mg/día de aspirina en mujeres con alto riesgo de preeclampsia y señalan que debe iniciarse entre las semanas 12 y 28 de gestación (óptimamente antes de las 16 semanas) y continuar diariamente hasta el parto (7).

Por otro lado, la guía NICE sobre atención prenatal del 2019 aconseja que las mujeres embarazadas de moderado a alto riesgo de preeclampsia tomen diariamente desde la

doceava semana de gestación de 75-150 mg de aspirina (7).

Recomendaciones de la Guía de Manejo del Ecuador

En nuestro país el manejo de la preeclampsia se detalla en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública sobre Trastornos Hipertensivos del Embarazo del 2016 (35).

Una embarazada de alto riesgo presenta:

Tabla 3. Factores para determinar el riesgo de una embarazada de presentar preeclampsia.

≥ 1 Factor de riesgo alto	≥ 2 Factores de riesgo moderado
Trastorno hipertensivo en embarazo anterior	Primer embarazo
Enfermedad renal crónica	IMC > 25
Enfermedad autoinmune como como lupus eritematoso sistémico, trombofilias o síndrome antifosfolipídico.	Edad materna igual o mayor de 40 años.
Diabetes mellitus tipo 1 y 2	Embarazo adolescente.
Hipertensión crónica	Condiciones que lleven a hiperplacentación
	Intervalo intergenésico mayor a 10 años.
	Antecedentes familiares de preeclampsia.
	Infección de vías urinarias.
	Enfermedad periodontal.

Fuente: GPC del MSP 2016 (35)

Realizado por: Culcay S, Rodríguez D.

2. Administración de ácido acetilsalicílico

Se recomienda la administración oral de 75 a 100 mg de ácido acetil salicílico todos los días a partir de las 12 semanas de embarazo hasta el parto en mujeres con alto riesgo para desarrollar preeclampsia o hipertensión gestacional (35).

Capítulo III

3. Objetivos:

3.1. Objetivo general:

Describir el conocimiento actual sobre la administración del ácido acetilsalicílico para prevención de la preeclampsia.

3.2. Objetivos específicos:

1. Puntualizar el beneficio de la administración de ácido acetilsalicílico en embarazadas con riesgo de desarrollar preeclampsia.
2. Detallar las recomendaciones más recientes respecto a la dosis de aspirina que mejores resultados ha demostrado.
3. Exponer la evidencia más actualizada sobre el periodo de gestación en el que se debería iniciar la administración del ácido acetilsalicílico.
4. Señalar los factores intrapersonales que influyen en la eficacia del fármaco.

Capítulo IV

4. Metodología:

4.1. Diseño del estudio:

El presente trabajo trató de un estudio descriptivo de tipo narrativo, donde se realizó una revisión bibliográfica metodológica, con la correspondiente recolección y análisis de datos. Posterior se valoró la comprensión del tema y se emitió un comentario crítico respecto a lo investigado.

4.2. Área del estudio:

En la ciudad de Cuenca en la provincia del Azuay, se realizó una investigación estructurada de artículos científicos en español e inglés de temas relacionados a los métodos farmacológicos de la prevención de la preeclampsia. Se utilizaron las bases de datos virtuales: PubMed y Cochrane, y de ellas se utilizaron aquellas bibliografías con mejor evidencia científica.

4.3. Universo y muestra:

La búsqueda de la información se realizó mediante las bases de datos digitales previamente expuestas utilizando la ecuación de búsqueda diseñada por los autores y por el director de estudio. La información seleccionada fue aquella encontrada en estudios publicados en revistas indexadas en los últimos 4 años sobre la prevención de la preeclampsia con aspirina.

4.4. Criterios de inclusion y exclusion:

4.4.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos, estudios de cohortes, metaanálisis y revisiones sistemáticas en inglés y español que tengan un nivel de evidencia 1a y 1b. Artículos que hayan sido publicados en el periodo enero 2019- enero 2023. Las palabras clave son: preeclampsia, prevención, aspirina, dosis, gestación. En el protocolo se tenía previsto incluir revisiones bibliográficas, sin embargo, se decidió no trabajar con estas por su bajo nivel de evidencia. En su lugar, se incluyeron estudios de cohortes.

4.4.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos que tratan sobre otros trastornos hipertensivos del embarazo, el tratamiento de la preeclampsia y otras medidas farmacológicas o no farmacológicas distintas del ácido acetil salicílico.

4.5. Variables del estudio:

- Bases de datos electrónicas de carácter científico
- Año de publicación
- Idioma
- Palabras clave
- Terapias complementarias
- Evaluación GRADE de nivel de evidencia

4.6. Método:

Se realizó una revisión estructurada de artículos científicos en las bases de datos digitales PubMed y Cochrane.

4.7. Técnica:

4.7.1. Estrategia de búsqueda

Tomando en consideración las bases antes mencionadas, se utilizó la opción de Búsqueda avanzada de Pubmed y Cochrane aplicando las ecuaciones en la opción de título y resumen. Las palabras clave tanto en español como en inglés y los descriptores de ciencias de la salud (DECs) y/o inglés MESH: Aspirin [Mesh], Pre-Eclampsia [Mesh], prevention and control [Subheading]; además de buscadores booleanos: AND. Complementariamente, se utilizaron filtros de búsqueda de acuerdo a los criterios de elegibilidad como año de publicación, diseño metodológico e idioma.

4.7.2. Identificación de potenciales artículos

El proceso de selección se realizó utilizando los criterios de inclusión y exclusión planteados. La escala para la evaluación de evidencia científica planteada en el protocolo fue la escala GRADE, no obstante en el proceso de elaboración se detectaron carencias para la valoración de revisiones sistemáticas con esta herramienta. Así, se decidió complementar la calificación de nivel de evidencia de este tipo de estudios con el instrumento AMSTAR-2. La recolección de información será en base a la estrategia PICO (Patient/problem, Intervention, Comparison group and Outcome) Para evitar el duplicado de artículos se usó como apoyo el gestor bibliográfico "Zotero", herramienta que sirvió además para no cometer plagio.

4.7.3. Extracción de datos de los artículos seleccionados

Para la extracción de información se realizó una base de datos de Excel los resultados y conclusiones de los artículos revisados, así como su nivel de evidencia con el fin de dar respuesta a los objetivos planteados. Así mismo, se incluyó en la matriz los apellidos de los autores.

4.7.4. Análisis y presentación de los resultados

Los resultados de esta investigación fueron expuestos a manera de tablas y resúmenes presentados en función al orden propuesto por los objetivos planteados para esta revisión bibliográfica. El análisis se realizó mediante una discusión de los resultados en torno a la veracidad y, sobre todo, aplicabilidad en nuestro medio.

4.8. Instrumento:

Los artículos seleccionados se registraron en una base de datos construida con Microsoft Excel.

4.9. Autorización

Al tratarse de un estudio de revisión bibliográfica metodológica, no se precisó la autorización específica de los autores de los artículos involucrados, ya que los resultados sobre los cuales se realizó la revisión y el análisis, se encuentran en bibliotecas virtuales que son de acceso libre al público en general.

4.10. Capacitación

La capacitación para la elaboración de la metodología, esquema y ecuación de búsqueda de la bibliografía, para la determinación de la calidad de los artículos científicos y para la evaluación de los resultados obtenidos de la revisión, estuvo a cargo del Dr. Jorge Mejía, Director del presente trabajo de investigación.

4.11. Supervisión

Este estudio fue supervisado por el Dr. Jorge Mejía Chicaiza, Director de este proyecto de investigación.

4.12. Aspectos éticos

Respeto de los derechos de autor: Al realizar una revisión bibliográfica debemos tener en cuenta que estamos trabajando sobre ideas y resultados ya establecidos por otros investigadores, por lo cual es de suma importancia el darles el crédito necesario a todos y cada uno de ellos. Para evitar el plagio y asegurar una correcta citación de cada uno de los

documentos utilizados, se utilizarán gestores bibliográficos que facilitan dicho proceso.

Dado el diseño y la naturaleza del estudio, no se han identificado riesgos ni desventajas conocidas para la población. La revisión sistemática es de carácter cualitativo y se basó en fuentes digitales de acceso universal, por lo tanto, no se requirió aprobación del comité de bioética.

Los autores de este trabajo no presentan conflicto de interés.

4.13. Conflictos de interés

Los autores de la presente investigación declaran que no presentan conflictos de interés.

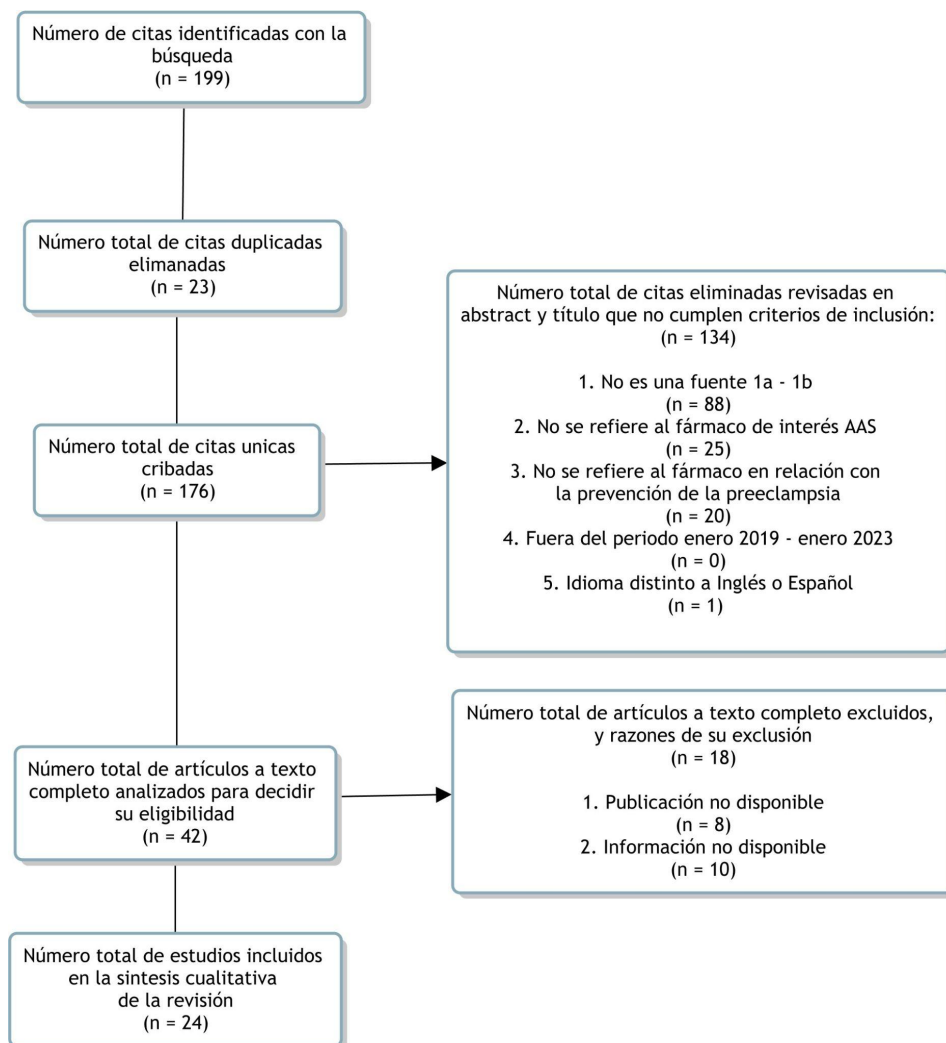
Capítulo V

5. Resultados

5.1. Selección de los estudios

En la fase 1 de selección se identificaron 199 citas en las 2 bases de datos consultadas. Tras eliminar los artículos duplicados, quedaron 176 citas. Después de una revisión exhaustiva de los títulos y resúmenes aplicando los criterios de inclusión, se excluyeron 134 referencias. De esta forma, se mantuvieron 42 artículos para la selección del texto completo. Este proceso condujo a la exclusión de 18 estudios. En total, se seleccionaron 24 artículos para la extracción de datos y la síntesis cualitativa. Ver Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de la literatura.



Realizado por: Culcay S, Rodríguez D.

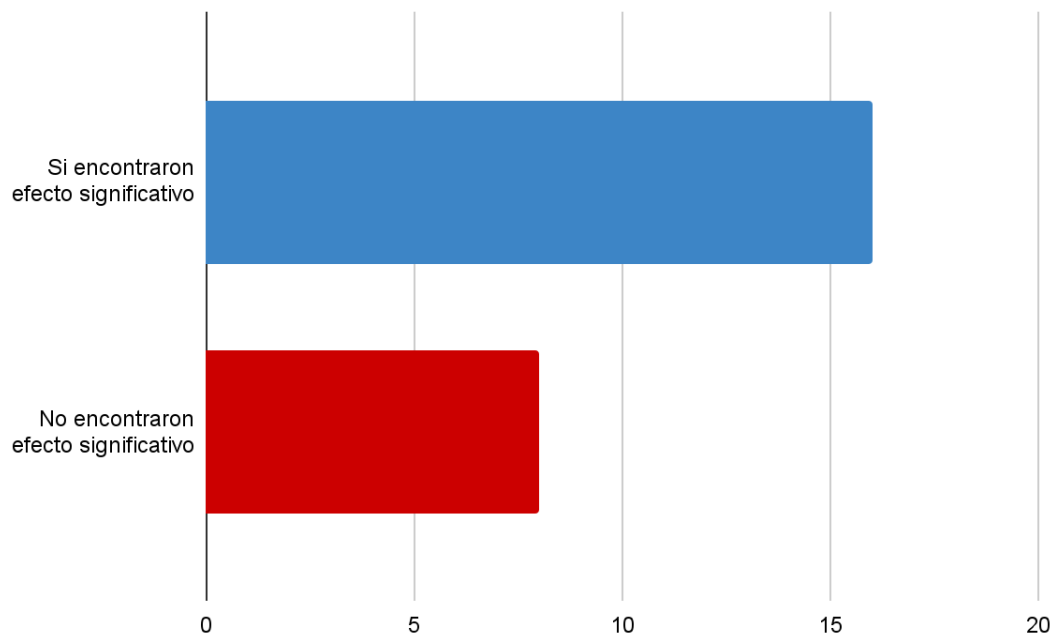
Fuente: Matriz de datos

5.2. Artículos que evidenciaron un efecto beneficioso de la aspirina

La revisión de la bibliografía encontró 16 investigaciones que mostraron eficacia en la administración de ácido acetilsalicílico para disminuir el riesgo de presentar preeclampsia. De esta manera, 66,6% de las referencias señalaron una diferencia estadísticamente significativa entre las embarazadas que recibieron aspirina y las que no. Ver: Figura 2.

Los detalles de cada artículo se exponen en la Tabla 4 y Tabla 5.

Figura 2. Distribución de artículos por efecto encontrado



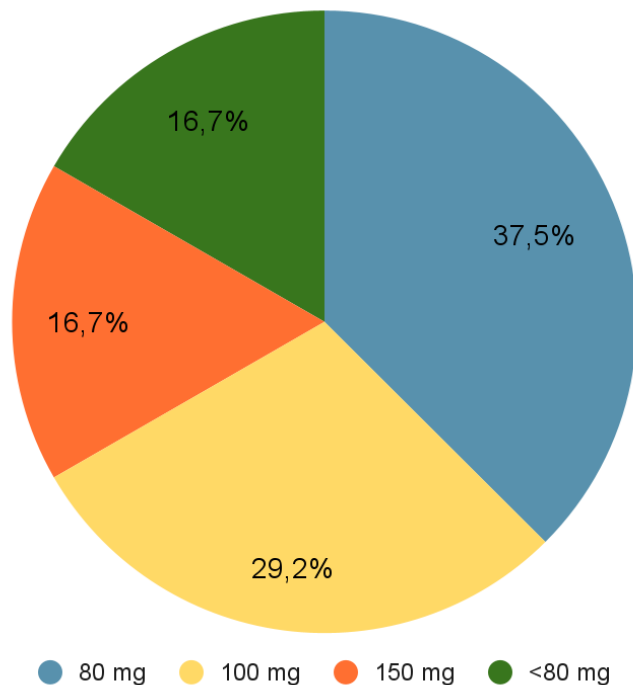
Realizado por: Culcay S, Rodríguez D.

Fuente: Matriz de datos

5.3. Dosis empleadas por los artículos

En esta revisión se incluyeron 24 artículos en los cuales se utilizaron un rango de dosis de aspirina desde 50 mg hasta 160 mg; la mayoría de estos aplicaron dosis de 80 mg (9/24), seguidos de 100 mg (7/24), 150 mg (4/24) y < 80 mg (4/24). Ver Figura 3.

Figura 3. Distribución de artículos por dosis empleada.



Realizado por: Culcay S, Rodríguez D.

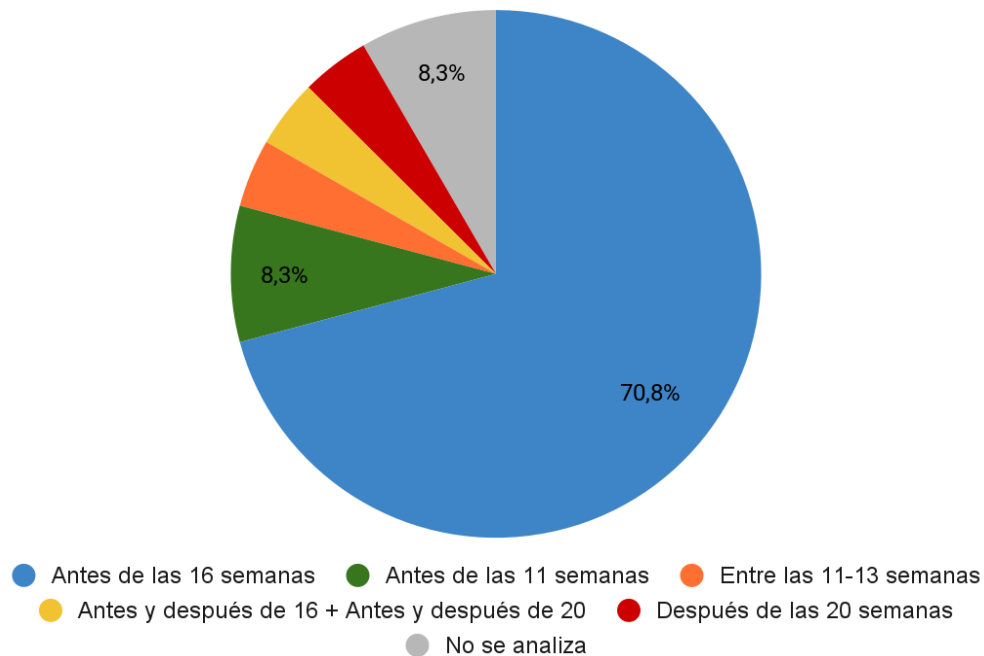
Fuente: Matriz de datos

5.4. Semana de gestación a partir de la cual se utilizó la aspirina

En 22 de los 24 artículos revisados se hacen sugerencias respecto a este tema, en los otros 2 el objetivo principal era determinar el impacto de la dosis y no se añadieron a los estudios datos sobre el inicio de la aspirina en cada embarazada.

17 de los 24 estudios utilizaron un periodo < 16 semanas, 2 iniciaron antes de las 12 semanas de los cuales ninguno encontró diferencias significativas. En 1 revisión se analizó el inicio de la intervención antes y después tanto de las 16 semanas como de las 20 semanas. Un ensayo clínico empleó la profilaxis a partir de las 20 semanas y otro usó un rango específico de 11 a 13 semanas. Ver Figura 4.

Figura 4. Distribución de artículos por semana de gestación a partir de la cual se inició la aspirina

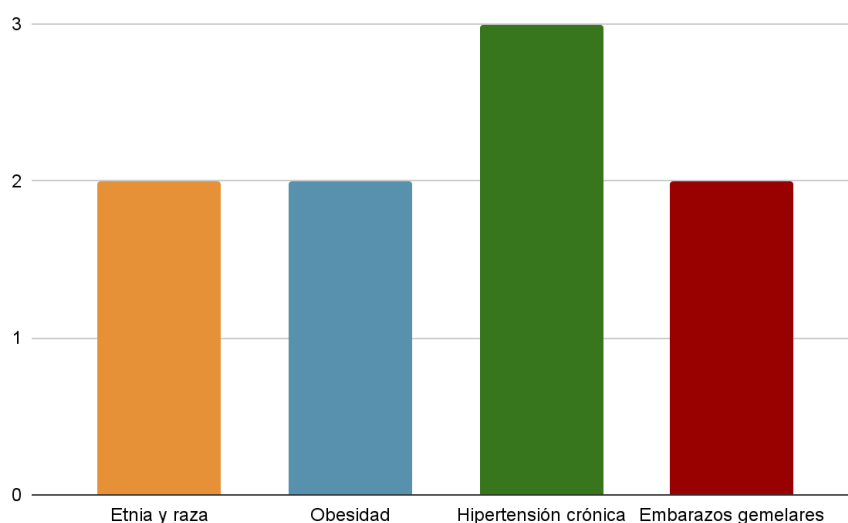


Realizado por: Culcay S, Rodríguez D.

Fuente: Matriz de datos

5.5. Factores intrapersonales identificados

Se encontró que 9 estudios incluidos en la presente revisión analizaron factores intrapersonales que indican una influencia sobre la acción de la aspirina y, como resultado, tienen la capacidad de influir en la dosis necesaria. Así, se identificaron 2 referencias que se enfocaron en las diferencias de etnia y raza, otras 2 que trabajaron con pacientes obesos, 2 con embarazos gemelares, y 3 más que se centraron en pacientes hipertensos crónicos. Ver Figura 5.

Figura 5. Distribución de artículos por factores intrapersonales analizados

Realizado por: Culcay S, Rodríguez D.

Fuente: Matriz de datos

5.6. Calidad metodológica de la evidencia obtenida

La calidad de la evidencia y el grado de impacto de las recomendaciones de los estudios incluidos fueron evaluadas mediante la herramienta GRADE para los estudios de fuente primaria. Para el análisis correspondiente de la misma y para la elaboración de la tabla de evidencia, se utilizó el software en línea GRADEpro Guideline Development Tool (GDT) (McMaster University and Evidence Prime Inc. Todos los derechos reservados. McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada). Los criterios evaluados fueron: el tipo de estudio, el riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, riesgo de sesgo de publicación, si el estudio tuvo un tamaño de efecto grande, factores de confusión plausibles y el posible gradiente dosis-respuesta.

Tanto los ensayos clínicos controlados aleatorizados y las revisiones sistemáticas se consideran como evidencia de alta calidad, sin embargo, las limitaciones y fortalezas de cada estudio pueden modificar dicha calidad de evidencia. De los ensayos clínicos controlados aleatorizados el 43,75% presentó un nivel de evidencia moderado (7/16), mientras que cinco estudios fueron de alta calidad y los cuatro restantes de baja calidad. Ver Tabla 6: Calidad de evidencia GRADE de los artículos seleccionados de fuente primaria.

Para evaluar el nivel de evidencia de las revisiones sistemáticas y metanálisis se empleó la herramienta Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR) 2. El cuestionario AMSTAR-2 consta de 16 dominios y utiliza opciones de respuesta sencillas. Se

utiliza la opción "sí" cuando se cumple el estándar y se obtiene un resultado positivo. La opción "no" se utiliza cuando no se cumple el estándar o cuando hay información insuficiente para responder. Por último, la opción "sí parcial" se utiliza cuando se ha cumplido parcialmente con el estándar. Se establecen los dominios críticos que son aquellos que más impactan la clasificación. Ver Tabla 7a: Dominios evaluados para el instrumento AMSTAR-2.

De las 8 revisiones sistemáticas, 5 (62,5%) contaron con un nivel de evidencia alto y 3 (37,5%) con un nivel de evidencia AMSTAR-2 bajo. Ver Tabla 7b: Calidad de evidencia AMSTAR-2 de la evidencia obtenida.

Tabla 4. Datos informativos de los artículos empleados

Referencia	Tipo de estudio	Título	Año de publicación	Revista	País
Tolcher Mary et al (36)	Ensayo clínico controlado	"Low dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race."	2020	American Journal of Obstetrics and Gynecology. MFM	Estados Unidos
Lin Li et al (37)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	"A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. "	2022	American Journal of Obstetrics and Gynecology.	China
Gu Wei et al (38)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	"Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China"	2020	European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.	China
Huai Jing et al (39)	Ensayo clínico controlado	"Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension."	2021	The Journal of Clinical Hypertension. (The JCH)	China

Van Doorn R et al. (40)	Revisión sistemática y metanálisis	"Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis."	2021	PLOS ONE Journal	Estados Unidos
Yip Ka Cheuk et al. (41)	Metanálisis	"The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RTCs "	2022	Archives of Gynecology and Obstetrics	Alemania
Wang Yixiao et al. (42)	Revisión sistemática y metanálisis.	"Aspirin for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies"	2022	Frontiers in Cardiovascular Medicine.	China
Shen L. et al (43)	Ensayo clínico controlado	"Risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis."	2021	Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	China
Chaemsaitong P. et al (44)	Revisión sistemática y metanálisis	"Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia?"	2020	American Journal of Obstetrics and Gynecology.	España

D'Antonio F. et al (45)	Revisión sistemática y metanálisis	"Aspirin for prevention of preeclampsia and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis."	2023	American Journal of Obstetrics and Gynecology.	Italia
Banala C. et al. (46)	Estudio retrospectivo de cohortes.	"Impact of the ACOG guideline regarding low-dose aspirin for prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension."	2020	American Journal of Obstetrics and Gynecology.	Estados Unidos
Carpentier C. et al (47)	Ensayo piloto aleatorio doble ciego	"Aspirin Responsiveness at a Dose of 80 mg and Its Impact on Birth Weight when used in Twin Pregnancies: The GAP Pilot Randomized Trial."	2021	American Journal of Perinatology	Canadá- Estados unidos
Finneran M. et al (48)	Ensayo clínico controlado	"Obesity and laboratory aspirin resistance in high-risk pregnant women treated with low-dose aspirin"	2019	American Journal of Obstetrics and Gynecology.	Estados Unidos
Moura N. et al (49)	Revisión sistemática	"Clinical Procedures for the Prevention of Preeclampsia in Pregnant Women: A Systematic Review"	2020	RBGO Gynecology and Obstetrics	Brasil

Tapp S. et al (50)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	"A Pilot Randomized Trial Comparing the Effects of 80 versus 160 mg of Aspirin on Midtrimester Uterine Artery Pulsatility Index in Women with a History of Preeclampsia"	2020	Journal of Obstetrics and Gynecology Canada	Canadá
Duley L. et al (51)	Revisión Sistemática	"Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications"	2019	UK National Council for Voluntary Organizations	27 países
Abdi N. et al (52)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	"The effect of aspirin on preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm delivery among healthy pregnancies with a history of preeclampsia"	2020	Journal of the Chinese Medical Association	Irán
Chamani M. et al (53)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	"Effect of Aspirin Dose on Preeclampsia Prevention and Fetal-maternal Complications: A Randomized Clinical Trial"	2022	Jundishapur Journal Of Chronic Disease Care	Irán
Rood K. et al (54)	Estudio de cohortes prospectivo	"The effect of maternal body mass index on optimal dosing of aspirin for preeclampsia prevention"	2023	American Journal of Obstetrics and Gynecology.	Estados Unidos

Dong X. et al (55)	Estudio de cohortes prospectivo	“Active Management Reduces the Incidence of Recurrent Pre-eclampsia and Improves Maternal and Fetal Outcomes in Women With Recurrent Pre-eclampsia”	2021	Frontiers in Medicine	China
Anjum S. et al (56)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	“Use of Prophylactic Aspirin in patients with previous history of Pre-eclampsia”	2022	Pakistan Journal of Medical & Health Sciences	Pakistán
Diguisto C. et al (57)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	“Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: A double blinded randomized placebo-controlled trial”	2022	PLoS ONE	Francia
Di Girolamo R. et al (58)	Revisión Sistemática	“Clinical practice guidelines on the use of aspirin in pregnancy: Systematic review”	2023	European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.	Italia
Godínez V. et al (59)	Estudio de cohortes prospectivo	“Prevención de la preeclampsia con ácido acetilsalicílico”	2019	Rev Med Inst Mex Seguro Soc.	México

Fuente: Matriz de datos informativos

Realizado por: Autores

Tabla 5. Resumen y resultados de los artículos empleados

Referencia	Propósito	Muestra	Procedimiento	Resultados principales
Tolcher Mary et al (36)	Comparar las tasas de preeclampsia entre mujeres de bajo y alto riesgo que recibieron aspirina en comparación con placebo, estratificando los resultados por etnia y raza.	LRA: 3135 mujeres (1570 aspirina y 1564 placebo) HRA: 2539 mujeres (1273 aspirina y 1266 placebo).	60 mg de aspirina diarios o placebo, iniciadas entre las semanas 13 y 16 de gestación, sin tiempo claro de seguimiento.	En el caso del estudio de HRA, se determinó que una dosis de 60 mg no tuvo una reducción significativa en el desarrollo de la preeclampsia en ningún grupo de mujeres, estratificadas por raza o etnia. ($P > 0,005$).
Lin Li et al (37)	Evaluar el efecto de 100 mg de aspirina en la prevención de la preeclampsia entre mujeres embarazadas de alto riesgo en China.	Un total de 898 mujeres embarazadas de alto riesgo. Grupo de aspirina (464) y en el grupo control (434).	Aspirina 100 mg diarios o placebo en el grupo control. Iniciando entre las semanas 12 a 20 de gestación hasta la semana 34 de gestación.	No hubo diferencia significativa en la incidencia de preeclampsia entre los grupos aspirina y control con 100 mg de aspirina. Si bien la incidencia de preeclampsia fue del 16,8 % (78/464) en el grupo de aspirina y del 17,1 % (74/434) en el grupo control, esta diferencia no es significativa. No mostró diferencia significativa en el subgrupo de edad gestacional presentada a >16 semanas (RR, 1,01; IC 95% 0,64-1,58), y en el subgrupo de edad gestacional <16 semanas (RR, 0,99; IC 95% 0,68-1,45).
Gu Wei et al (38)	Evaluar el efecto preventivo de dosis bajas de aspirina en la incidencia de la preeclampsia y resultados del embarazo, en mujeres de alto riesgo.	Se incluyeron 1105 pacientes. Grupo control (284), Grupo AAS de 25 mg (272), Grupo AAS de 50 mg (278) y Grupo AAS de 75 mg (270).	Aspirina 25 mg 0 50 mg 0 75 mg o placebo de almidón con recubierta entérica; una tableta diaria antes de acostarse. Iniciando en la semana 12 a 16 de gestación y sin tiempo claro de seguimiento.	Entre los 4 grupos de estudio se detectaron 142 casos de preeclampsia, de ellos 51 (18%) en el grupo placebo, 37(13.6 %) en el grupo de 25 mg, 28 (10.1 %) en el grupo de 50 mg y 26 (9.6 %) en el grupo de 75 mg. El estudio muestra una reducción significativa en la incidencia de preeclampsia y una relación lineal entre la dosis de la aspirina y la reducción de la incidencia de la preeclampsia, es decir, a mayor dosis de aspirina menor el número de casos de preeclampsia.
Huai Jing et al (39)	Demostrar que la administración de dosis bajas de aspirina en mujeres embarazadas reduce la presencia de preeclampsia y determinar si la preeclampsia es más probable que se presente en pacientes con HTA grado 1 o en normotensas.	898 embarazadas. Para este análisis se incluyeron 397 pacientes embarazadas. Grupo de HTA grado 1 (137) y Grupo de normotensión (260)	Aspirina 100 mg diarios, iniciados entre la semana 12 a 20 de gestación hasta la semana 34 de gestación.	La incidencia de PE fue mayor en el grupo de HTA grado 1 comparado con el grupo de normotensión. El porcentaje de PE en el grupo control de las embarazadas con HTA grado 1 fue del 16% comparado con el 8% del grupo de aspirina, lo que indica una reducción con una significación muy leve o prácticamente no significativa ($p = 0.138$). En el grupo de normotensas no hubo diferencia en la incidencia de PE entre los grupos de aspirina y de control. Las participantes que se incluyeron en el estudio antes de las 16 semanas con un grado 1 de HTA y que recibieron aspirina mostraron una reducción significativa en la incidencia de preeclampsia, comparado con el grupo control ($p < 0.018$).

Van Doorn R et al (40)	Evaluar el efecto de la dosis de aspirina sobre la incidencia de preeclampsia en todas las edades gestacionales y preeclampsia pretérmino.	23 artículos incluidos (32370 participantes en total).	Los estudios incluidos fueron divididos en 4 grupos según la dosis de AAS: <81 mg, 81 mg, 100 mg y 150 mg. Se incluyeron embarazadas de 15 a 55 años con cualquier factor de riesgo moderado o alto de preeclampsia según la lista de factores de riesgo de la USPSTF y las pautas de ACOG. No hay un tiempo claro de seguimiento.	Los grupos que usaron menos de 81 mg y los grupos de 150 mg tuvieron una reducción significativa en el riesgo de preeclampsia en todas las edades gestacionales, que fue de aproximadamente 28 % en cada extremo ($p = 0.034$). Las dosis exactas de 81 mg y 100 mg no demostraron tener un efecto significativo. Todas las dosis de aspirina inferiores a 150 mg fueron ineficaces para reducir la preeclampsia prematura; sin embargo, hubo una reducción del riesgo del 62 % con 150 mg ($p = 0.011$). Nuevamente, dado que los 150 mg son solo un único estudio, es importante reconocer que se necesitan más ECA que usen dosis de 150 mg para aumentar el poder estadístico de estas conclusiones. La heterogeneidad fue evidente en los estudios que usaron hasta máximo 81 mg, mientras que los que usaron más de 100 la heterogeneidad fue mínima.
Yip Ka Cheuk et al (41)	Investigar el papel de diferentes dosis y tiempos iniciales de aspirina en la prevención de la preeclampsia.	46 estudios (24 028 participantes).	Los estudios incluidos se agruparon según la dosis utilizada ≥ 100 mg y < 100 mg; y según la semana de gestación de inicio ≤ 16 semanas y >16 semanas. No hay un tiempo claro de seguimiento.	Con un inicio ≤ 16 semanas de gestación y una dosis de <100 mg/día de aspirina, hubo una reducción significativa en la incidencia de preeclampsia (RR = 0,75; IC 95 % 0,58–0,98; $P = 0,03$), mientras que con un dosis ≥ 100 mg/día de aspirina, el resultado fue RR = 0,71 (IC del 95 %: 0,53–0,95; $P = 0,02$). Con un inicio > 16 semanas y una dosis de aspirina < 100 mg/día, hubo un efecto preventivo menor y no hubo significación en el subgrupo que recibió ≥ 100 mg/día de aspirina. Los resultados sugieren que el período más eficaz es ≤ 16 semanas de gestación y la mejor dosis es ≥ 100 mg.
Wang Yixiao et al. (42)	Investigar el efecto de la aspirina en el desarrollo de EP en poblaciones generales y de alto riesgo de mujeres.	39 estudios; 29 estudios con mujeres de alto riesgo (20,133 participantes) y 10 con población general de mujeres (18,911).	Estudios de alto riesgo: Profilaxis con AAS (10 366) y Placebo o no tratamiento (9 767). Las dosis de aspirina variaron entre 25 a 150 mg/ día. Iniciando entre las semanas 11 y 32 de gestación. No hay un tiempo claro de seguimiento.	El efecto agrupado general demostró que el riesgo de PE fue menor en las pacientes de alto riesgo que recibieron aspirina comparado con las que recibieron placebo (RR 0.72, 95% CI 0.62 – 0.83); la reducción fue de aproximadamente de un 28%. Las dosis de 60 mg y 75 mg redujeron en un 11% y un 50% el riesgo de desarrollar PE, respectivamente; ninguna otra dosis mostró beneficio. El inicio de la intervención con la aspirina entre las semanas 12 a 16 tuvo una reducción del 38% en el riesgo de PE; por lo que se recomienda este periodo para el inicio de la administración de la aspirina. En los subgrupos por región se identificó una clara asimetría en los estudios de Asia, comparado con las otras regiones.

Shen L. et al. (43)	Examinar los posibles factores de riesgo: características maternas, antecedentes médicos y obstétricos, biomarcadores específicos de PE y el grupo de riesgo estimado, según el algoritmo de The Fetal Medicine Foundation (FMF), que están asociados con el desarrollo de PE prematura con parto a < 37 semanas de gestación a pesar de la profilaxis con aspirina.	1592 embarazadas con alto riesgo de PE, reclutadas en la segunda fase del estudio ASPRE.	Aspirina 150 mg diarios o placebo, iniciados entre la semana 11 a 14 de gestación hasta la semana 36 de gestación.	La interacción entre el uso de aspirina y la hipertensión crónica fue significativa para la predicción de la PE prematura ($p = 0,042$). Aquellas mujeres con hipertensión crónica tratadas con aspirina mostraron un mayor riesgo de desarrollar PE comparadas con aquellas sin hipertensión crónica. Según el algoritmo de The Fetal Medicine Foundation (FMF), las mujeres con un riesgo 1 en 2 a 1 en 10 tienen 7 veces más probabilidad de presentar PE prematura; mientras que aquellas catalogadas con un riesgo de 1 en 11 y 1 en 50 tiene 3 veces más probabilidad. En las mujeres con un riesgo de 1 en 2 a 1 en 10, el factor de crecimiento placentario (PIGF MoM) se establece como un factor independiente para la PE.
Chaemsaithong P. et al (44)	Evaluar el efecto de dosis bajas de aspirina antes de las 11 semanas de gestación en el riesgo de desarrollar preeclampsia, hipertensión gestacional y otros problemas hipertensivos del embarazo.	8 ensayos clínicos controlados (1426 participantes).	Todos los estudios reportaron un rango de dosis de aspirina entre 50 mg y 100 mg. La semana de inicio fue antes de las 11 semanas de gestación en todos los ensayos.	La administración de dosis bajas de aspirina antes de las 11 semanas de gestación no se asoció con una reducción significativa de la preeclampsia (RR, 0.52; 95% confidence interval, 0.23 – 1.17, $P = .115$). La administración temprana de aspirina redujo el riesgo de parto pretérmino ($P = 0.040$), pero no influyó en el riesgo de restricción del crecimiento fetal ni en la PE.
D'Antonio F. et al (45)	Investigar el papel potencial de la aspirina en la reducción del riesgo de preeclampsia y resultados maternos y perinatales adversos en embarazos gemelares.	9 estudios (2273 embarazos gemelares)	Se incluyeron estudios con dosis de aspirina ≥ 100 mg y se dividieron en grupos según la edad gestacional de inicio en: < 16 semanas y ≥ 16 semanas. No hay un tiempo claro de seguimiento.	El riesgo de desarrollar PE fue menor en los embarazos gemelares tratados con aspirina comparados con los que no la recibieron (odds ratio, 0.64; 95% confidence interval, 0.48 – 0.85; $P = 0.003$). No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de hipertensión gestacional, restricción en el crecimiento fetal y otros resultados maternos y fetales. Además si sólo se consideran los estudios con dosis > 80 mg, no se presentaba una diferencia significativa ($P = 0.611$).
Banala C. et al. (46)	Evaluar las tasas de implementación de las guías de la ACOG y evaluar la efectividad de la aplicación de la aspirina para la prevención de la PE superpuesta y otros resultados maternos y neonatales adversos en embarazadas con hipertensión crónica.	457 embarazadas con hipertensión crónica. pos-ACOG (203) y pre-ACOG (254)	Aspirina 81 mg diarios, iniciados entre las 12 y 16 semanas de gestación. No hay un tiempo claro de seguimiento.	La incidencia general de preeclampsia superpuesta no cambió 87 de 254 (34,3 %) frente a 72 de 203 (35,5 %), $P = 0,79$ cuando se compararon los grupos pre-ACOG y post-ACOG. Después de ajustar por estos factores de confusión (edad y antecedentes de preeclampsia), no hubo diferencia significativa en la incidencia general de preeclampsia superpuesta 15 de 61 (24,6 %) frente a 57 de 142 (40,1 %), entre mujeres a las que se les recetó aspirina en el grupo post-ACOG (70 %) frente a las mujeres a las que no se les recetó aspirina en el grupo post-ACOG (30 %).

Carpentier C. et al (47)	Estimar el impacto de 80 mg de aspirina en embarazos gemelares y la restricción del crecimiento así como la presentación de preeclampsia.	50 participantes. Grupo aspirina (25 participantes). Grupo placebo (25 participantes).	Aspirina 80 mg diarios o placebo, iniciados desde la semana 8 a 14 de gestación y hasta la semana 36.	Los resultados se centraron en el peso al momento del nacimiento del RN, el desarrollo de la preeclampsia y la capacidad de respuesta a la aspirina evaluada mediante una prueba de agregación plaquetaria (ensayo de función plaquetaria [PFA]-100). Se presentaron dos casos de PE en el grupo de aspirina y ningún caso en el grupo control ($p = 0.49$); sumado a que el 60% de los pacientes que recibieron aspirina presentaban una prueba normal PFA-100, se establece que la mayoría de pacientes no responden a una dosis de 80 mg.
Finneran M. et al (48)	Investigar la asociación de la obesidad con la inhibición del tromboxano derivado de las plaquetas (TXB2) en embarazadas de alto riesgo tratadas con dosis bajas de aspirina.	Estudio original: 2539 participantes. Medición de TBX2 (1002); grupo de aspirina (496) y grupo Placebo (506).	Aspirina 60 mg diarios o placebo, iniciados entre las semanas 13 de gestación. Se realizaron 3 mediciones del nivel de TXB2: al momento de la aleatorización (13-26 SG), segundo trimestre (al menos 2 semanas después de la aleatorización) y tercer trimestre (34 - 38 SG).	Las mujeres asignadas al grupo de 60 mg de aspirina mostraron niveles sustancialmente más bajos de TXB2 comparados con el placebo y sin tomar en cuenta la estratificación por IMC. Sin embargo, las mujeres con obesidad tenían niveles más altos de tromboxano tanto en el segundo ($P = 0.032$) y en el tercer trimestre. ($P = 0.043$). Las mujeres obesas de alto riesgo que reciben aspirina en dosis bajas para la prevención de la preeclampsia tienen tasas más bajas de inhibición completa de TXB2. Estos datos sugieren que puede ser necesario aumentar la dosis o la frecuencia de aspirina en esta población.
Moura N. et al (49)	Identificar los procedimientos más efectivos recomendados para la prevención de la preeclampsia.	12 estudios	Los estudios administraron aspirina sola o aspirina combinada con calcio, heparina y/o dipiridamol. El rango de dosis utilizado fue de 50 mg a 150 mg (100 mg dosis recomendada), iniciados entre las semanas 11 a 14 de gestación.	Todos los estudios analizados obtuvieron el resultado esperado, la prevención de la PE. La aspirina sigue siendo la medida más efectiva para la prevención de la PE. El calcio es la segunda medida aplicada, pero únicamente en conjunto con aspirina y fitonutrientes es efectiva para la prevención. Los agentes antiplaquetarios (HBPM) reducen la incidencia de PE y de TEP pretérmino. La L-arginina y las estatinas muestran resultados esperanzadores pero requieren más estudios.
Tapp S. et al. (50)	Comparar los efectos de 80 mg y 160 mg de aspirina, iniciados en el primer trimestre del embarazo, sobre el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtA-PI) del segundo trimestre en mujeres con antecedentes de preeclampsia.	Embarazadas con antecedentes de PE entre 10-13 semanas de gestación. Grupo 80 mg (n=53) Grupo 160 mg (n=54)	Las mujeres elegibles fueron asignadas al azar para recibir ya sea 80 mg o 160 mg de ácido acetilsalicílico con cubierta entérica, administrados cada noche a la hora de acostarse.	No hubo diferencia significativa en UtA-PI entre el grupo de 80 mg y de 160 mg. Para PE, se observaron tasas bajas de recurrencia que enfatizan la eficacia del AAS y los resultados fueron similares entre los dos grupos: preeclampsia prematura (4 % frente a 2 %; $P = 0.56$). No hubo diferencias significativas entre tomar aspirina antes de las 11 semanas y después de las 11 semanas. No se evidenciaron eventos adversos graves asociados o potencialmente atribuibles al tratamiento del estudio.

Duley L. et al (51)	Evaluar la efectividad y la seguridad de los agentes antiplaquetarios como la aspirina cuando se administran a mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia.	77 ensayos con 40 249 mujeres	La aspirina en dosis bajas sola fue la intervención en todos los ensayos grandes y en la mayoría en general. La dosis fue de 50 mg (1 ensayo, 1106 mujeres), 60 mg (5 ensayos, 22322 mujeres), 75 mg (1 ensayo, 3697 mujeres), 100 mg (1 ensayo, 3294 mujeres) y 150 mg (1 ensayo, 1776 mujeres).	Hubo una reducción en el riesgo de preeclampsia para las mujeres asignadas a ≥ 75 mg de aspirina del 22% (IC del 95%: 0,66 a 0,92). Para las mujeres asignadas a aspirina < 75 mg, hubo una ligera reducción del 8%; sin embargo, el IC incluye la posibilidad de ningún efecto (IC del 95 %: 0,85 a 1,00). Número necesario a tratar para que una mujer se beneficie 61 (IC 95% 45 a 92). Para las mujeres que están en alto riesgo se evitará un caso de preeclampsia por cada 39 tratados (IC 95% 49 a 89). No hay una diferencia clara entre los subgrupos de ingreso al ensayo antes de las 16 semanas y a las 16 semanas o después; (RR 0,90, IC del 95%: 0,78 a 1,03 y RR 0,90, IC del 95%: 0,83 a 0,99, respectivamente). Para las mujeres asignadas al azar antes de las 20 semanas de gestación, hubo una reducción del riesgo (RR 0,86; IC del 95%: 0,78 a 0,95). Para las 20 semanas o más, los resultados no indicaron claramente una reducción del riesgo (RR 0,93; IC del 95%: 0,84 a 1,04).
Abdi N. et al (52)	Investigar el efecto de la aspirina en la prevención de la PE, la restricción de crecimiento intrauterino y el parto prematuro en mujeres embarazadas con antecedentes de PE.	86 embarazadas con 12 a 15 semanas de gestación con antecedentes de PE y sin ninguna otra condición médica.	Las mujeres elegibles se asignaron aleatoriamente para recibir 80 mg de aspirina o placebo diariamente durante el embarazo.	La tasa de PE fue igual a 27 (62,8%) y 38 (88,4%) en los grupos de aspirina y placebo, respectivamente, se observó una reducción estadísticamente significativa en la tasa de EP en el grupo de aspirina en comparación con el grupo de placebo (aOR = 0,23, valor de p = 0,013).
		Grupo aspirina (n=43)		
		Grupo placebo (n=43)		
Chamaní M. et al (53)	Evaluar el efecto de 80 mg y 160 mg de aspirina en la prevención y tratamiento de la preeclampsia y otras complicaciones materno-fetales.	Embarazadas con antecedentes de PE, DM, HTA entre 12-16 semanas de gestación.	Las pacientes fueron asignadas al azar ya sea al grupo que recibe 80 mg de aspirina o al de 160 mg hasta el momento del parto.	Con base en los resultados, las complicaciones de embarazos como PE, fueron mayores en el grupo de menor dosis 5 (12,5%) vs 1 (2,5%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa (OR 0.17; IC 95% 0.003 - 1.7).
		Grupo 80 mg (n=40).		
		Grupo 160 mg (n=40)		

Rood K. et al (54)	Comparar las propiedades farmacocinéticas (FC) de dos dosis de aspirina (AAS) en personas con y sin obesidad (IMC >30 kg/m ²).	Dieciséis personas embarazadas y 16 no embarazadas que no han recibido aspirina.	Las personas se asignaron al azar a 81 o 162 mg de AAS, lo que resultó en dos cohortes (embarazadas y no embarazadas), cada una con 4 grupos: obesos + 81 mg, no obesos + 81 mg, obesos + 162 mg y no obesos. -obesidad + 162 mg.	Las embarazadas con obesidad que recibieron 81 mg tuvieron un valor de concentración de plasma de AAS 37±4% más bajo que las no obesas así como una concentración máxima 43±1% menor (p< 0,05 en todos). No hubo diferencias en ninguno de los parámetros entre las personas obesas y no obesas que recibieron 162 mg.
Dong X. et al (55)	Investigar si la aspirina en dosis bajas y el manejo obstétrico activo pueden afectar la incidencia de preeclampsia recurrente en mujeres con preeclampsia previa.	41 pacientes con preeclampsia previa.	Aspirina en dosis bajas (100 mg/día) entre las semanas 10 y 28 de gestación + manejo activo (incluyendo intervención psicológica y fisiológica). La recurrencia de la preeclampsia se compara con un estudio anterior que informó una recurrencia del 60 % de PE en el mismo hospital.	13 (32 %) desarrollaron preeclampsia recurrente. El tiempo medio de inicio de la intervención con aspirina fue significativamente más temprano en las pacientes que no desarrollaron preeclampsia recurrente en comparación con las pacientes que sí la desarrollaron (13 frente a 18 semanas, p = 0,01).
Anjum S. et al (56)	Conocer la eficacia del uso de la aspirina en la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas que han tenido antecedentes previos de preeclampsia.	260 mujeres con antecedentes previos de preeclampsia. Grupo aspirina (n=130) Grupo placebo (n=130)	Las mujeres se asignaron al azar a recibir 80 mg de aspirina al día o placebo.	La aparición de PE fue mayor en el grupo de placebo en comparación con el grupo de aspirina (4,1 % frente a 1,6 %, p=0004) en mujeres con antecedentes de preeclampsia.

Diguisto C. et al (57)	Evaluar si la aspirina diaria en dosis bajas iniciada antes de las 16 semanas de gestación puede reducir la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal en mujeres nulíparas identificadas por Doppler de la arteria uterina del primer trimestre como de alto riesgo de preeclampsia.	1100 mujeres de alto riesgo identificadas por Doppler de la arteria uterina.	Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente en una proporción de 1:1 a 160 mg de aspirina en dosis bajas al día o a un placebo.	El número de casos de preeclampsia o recién nacido con peso al nacer $\leq$ percentil 5 fue de 88 (16,0 %) en el grupo de dosis bajas de aspirina frente a 79 (14,4 %) en el grupo de placebo (diferencia de proporciones 1,6 [-2,6; 5,9] , $p = 0,45$ OR 1,14 IC del 95 % (0,82–1,58)) por lo que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.
Di Girolamo R. et al (58)	Establecer la heterogeneidad clínica entre las guías de práctica clínica (GPC) sobre el uso de aspirina en el embarazo e investigar la calidad de estas GPC	16 Guías de Práctica Clínica incluidas	Se calcularon frecuencias y proporciones brutas para resumir las principales recomendaciones sobre el uso de aspirina en el embarazo las guías evaluando temas como indicaciones, duración, dosis y factores de riesgo.	25 % de las GPC informaron una dosis diaria de 50-150 mg, el 18,7 % (3/16) 100-150 mg, el 12,5 % (2/16) 81 miligramos, mientras que una GPC 75 mg y 60 mg, respectivamente. En cuanto al momento de administración, 12/16 de las GPC (75 %) recomiendan la ingesta antes de acostarse. El 43,7 % (7/16) de las GPC recomiendan iniciar aspirina antes de las 16 semanas (43,7 %), el 31,2 % (5/16) antes de las 12 semanas, mientras que el 25 % (4/16) en general informó que la aspirina debe iniciarse antes o después de las 20 semanas de gestación.
Godínez V. et al (59)	Evaluar si la administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas reduce la presencia de PE.	300 mujeres embarazadas con factores de riesgo para PE. Grupo 1(n=150) Grupo 2(n=150)	Grupo 1: 80 mg de AAS a partir de la 20 SDG y hasta el fin del embarazo; Grupo 2: tabletas de estearato de magnesio durante el mismo tiempo.	Para la presentación exclusiva de PE se encontró que en el grupo 1 el 9% (n = 13) presentaron PE, mientras que en el grupo 2, el 20% (n = 30) la desarrollaron ($p = 0.01$). El riesgo relativo calculado fue de 0.47 (IC 95%:0.19 - 0.87). El riesgo atribuible o diferencia de riesgos es de -0.11, es decir, una reducción absoluta del 11% en PE en el grupo que recibió AAS. No se incluyeron las pacientes primigestas y multigestas con patología vascular previa.

PE: preeclampsia. ASA: ácido acetyl salicílico. HTA: Hipertensión arterial. ECA: ensayo clínico aleatorizado GPC: Guía de práctica clínica. IC/CI: Intervalo de confianza. RR: Riesgo relativo. ACOG: American College of Obstetrician and Gynecologists. PEEG: Niño pequeño para la edad gestacional. TBX2: Tromboxano derivado de plaquetas. UtA-PI: índice de pulsatilidad de la arteria uterina. RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino.

Fuente: Matriz de datos informativos

Realizado por: Culcay S, Rodríguez D.

Tabla 6. Calidad de evidencia GRADE de los artículos seleccionados que sean de fuente primaria

Art No.	Autores	Título	Tipo de estudio	Evaluación de Certeza					Calidad de Evidencia GRADE
				Riesgo de Sesgo	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	
4	Tolcher Mary et al.	"Low dose of aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race."	Ensayo clínico controlado	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta
6	Lin Li et al.	"A randomized controlled trial of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia in women at high risk in China"	Ensayo clínico controlado aleatorizado	no es serio ^a	no es serio ^b	serio ^c	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado
9	Gu Wei et al.	"Effects of low-dose aspirin on the prevention and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China."	Ensayo clínico controlado aleatorizado	no es serio	no es serio ^e	serio ^f	no es serio	gradiente de dosis-respuesta	⊕⊕⊕⊕ Alta
12	Huai Jing et al.	"Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension."	Ensayo clínico controlado	no es serio	no es serio ^g	serio ^h	no es serio	asociación muy fuerte	⊕⊕⊕⊕ Alta

43	Shen L. et al.	“ASPRE trial: risk factors for development of preterm preeclampsia despite aspirin prophylaxis.”	Ensayo clínico controlado	no es serio	serio ^m	serio ⁿ	no es serio	ninguno	⊕⊕○○ Baja
55	Banala C. et al.	“Impact of the ACOG guideline regarding low-dose aspirin for prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension.”	Estudio retrospectivo de cohortes.	no es serio	no es serio	no es serio ^o	serio ^p	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado
69	Carpentier C. et al.	“Aspirin responsiveness at dose of 80 mg and its impact on birth weight when used in twin pregnancies: The GAP pilot randomized trial.”	Ensayo piloto aleatorio doble ciego	no es serio	no es serio	serio ^q	serior	ninguno	⊕⊕○○ Baja
72	Finneran M. et al.	“Obesity and laboratory aspirin resistance in high-risk pregnant women treated with low-dose aspirin”	Ensayo clínico controlado	no es serio	no es serio	serio ^d	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado
89	Tapp S. et al.	“A Pilot Randomized Trial Comparing the Effects of 80 versus 160 mg of Aspirin on Midtrimester Uterine Artery Pulsatility Index in Women with a History of Preeclampsia”	Ensayo clínico controlado aleatorizado	no es serio	no es serio	serio ^d	serio ⁱ	fuerte asociación	⊕⊕⊕○ Moderado

115	Abdi N. et al.	"The effect of aspirin on preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm delivery among healthy pregnancies with a history of preeclampsia"	Ensayo clínico controlado aleatorizado	no es serio	no es serio	serio ^s	serio ^p	fuerte asociación	⊕⊕⊕○ Moderado
122	Chamaní M. et al.	"Effect of Aspirin Dose on Preeclampsia Prevention and Fetal-maternal Complications: A Randomized Clinical Trial"	Ensayo clínico controlado aleatorizado	no es serio	no es serio	serio ^s	serio ^{i,p}	fuerte asociación	⊕⊕⊕○ Moderado
125	Rood K. et al.	"The effect of maternal body mass index on optimal dosing of aspirin for preeclampsia prevention"	Estudio de cohortes prospectivo	no es serio	no es serio	muy serio ^d	serio ^p	gradiente de dosis-respuesta	⊕⊕○○ Baja
173	Dong X. et al.	"Active Management Reduces the Incidence of Recurrent Pre-eclampsia and Improves Maternal and Fetal Outcomes in Women With Recurrent Pre-eclampsia"	Estudio de cohortes prospectivo	no es serio	no es serio	serio ^{d,s}	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado
133	Anjum S. et al.	"Use of Prophylactic Aspirin in patients with previous history of Pre-eclampsia"	Ensayo clínico controlado aleatorizado	no es serio	no es serio	serio ^s	no es serio	fuerte asociación	⊕⊕⊕⊕ Alta

143	Diguisto C. et al.	"Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: A double blinded randomized placebo-controlled trial"	Ensayo clínico controlado aleatorizado	no es serio	no es serio	serio ^t	serio ⁱ	ninguno	⊕⊕○○ Baja
87	Godínez V. et al.	"Prevención de la preeclampsia con ácido acetilsalicílico"	Estudio de cohortes prospectivo	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^p	fuerte asociación	⊕⊕⊕⊕ Alta

Explicaciones

- a. No se dio placebo al grupo control
- b. No se puede valorar
- c. Estudio realizado en la población china
- d. Incertidumbre en la relación entre el subrogado y los desenlaces subrogados
- e. No se puede valorar
- f. Estudio realizado en la población china
- g. No se puede valorar
- h. Estudio realizado en la población china

- i. El IC 95% sobrepasa el no efecto (IC incluye el RR de 1,0)
- j. Los estudios que usaron menos de 81 mg presentaron gran heterogeneidad (I² = 70,5 %)
- k. Diez estudios estudiaron una población general de mujeres (bajo riesgo)
- l. El metaanálisis muestra asimetría (heterogeneidad) entre los estudios analizados. (P= 0.003) I²= 47%. El subgrupo Asia tuvo la mayor heterogeneidad (P= 0.005) I²= 66%
- m. Se utiliza el algoritmo FMF para establecer una asociación de riesgo con factores clínicos maternos y de laboratorio.

- n. Estudio realizado en la población china
- o. La medición de la presión arterial elevada fue auto reportada por los pacientes y confirmada en el hospital.
- p. La muestra es pequeña y con poder limitado para determinar diferencias clínicas pequeñas entre los dos grupos.
- q. Se incluyó la medición de PFA-100 para establecer los resultados y conclusiones
- r. Muestra pequeña de 50 embarazadas (25 cada subgrupo)
- s. Estudio realizado en población asiática
- t. No se alcanzó el número de inclusiones calculad

Fuente: Matriz de datos informativos

Realizado por: Culcay S, Rodríguez D.

Tabla 7a. Dominios evaluados para el instrumento AMSTAR-2.

N° dominio	Pregunta para evaluar si se cumple o no	Crítico
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	
2	¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	CRÍTICO
3	¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	
4	¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	CRÍTICO
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	CRÍTICO
8	¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	
9	¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	CRÍTICO
10	¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	
11	Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	CRÍTICO
12	Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	
13	¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	CRÍTICO
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	
15	Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	CRÍTICO
16	¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	

Tabla 7b. Calidad de evidencia AMSTAR-2 de la evidencia obtenida.

N°	Autor	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	Nivel de evidencia AMSTAR
14	Van Doorn R et al.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Baja
16	Yip Ka Cheuk et al.	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Baja
25	Wang Yixiao et al.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
46	Chaemsaitong P. et al.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
50	D'Antonio F. et al.	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Baja
82	Moura N. et al.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No metanálisis	No metanálisis	Si	Si	No metanálisis	Si	Alta
94	Duley L. et al.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
85	Di Girolamo R. et al.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No metanálisis	No metanálisis	Si	Si	No metanálisis	Si	Alta

Fuente: Matriz de datos informativos**Realizado por:** Culcay S, Rodríguez D.

Capítulo VI

6. Discusión, limitaciones y fortalezas

6.1 Discusión

La eficacia de la aspirina en la prevención de la preeclampsia fue demostrada en 16 de los 24 (66,6%) estudios analizados en esta revisión, sin embargo hubo otros en los cuales los resultados demostraron una diferencia no significativa al comparar el uso de la aspirina con un placebo. Al momento de analizar el efecto de la aspirina en la prevención de la preeclampsia se deben considerar múltiples factores; como la dosis empleada, la semana de inicio de la administración, los factores de riesgo, los factores intrínsecos y extrínsecos de las participantes de los estudios, etc. Debido a aquello muchos estudios evidencian resultados incongruentes o incluso contradictorios entre sí, a pesar de que muchos de ellos mantienen condiciones similares al momento de la investigación.

6.1.1 Dosis

Primero, cabe recalcar que varios de estos estudios utilizaron 2 o más dosis o incluso un rango de dosis; por lo cual, para el correcto análisis de los resultados se realizó dos grandes subgrupos tomando como punto de corte 80 mg; es decir < 80 mg y ≥ 80 mg, ya que fue la dosis mayoritariamente utilizada.

En base a los estudios evaluados se evidencia que las dosis ≥ 80 mg de aspirina reducen el riesgo de desarrollar preeclampsia comparado con dosis menores, en la mayoría de los casos. Abdi N et al (52), Godinez et al (59) y Anjum et al (56) utilizaron dosis de 80 mg en sus respectivas investigaciones y establecieron una reducción significativa de la PE en embarazadas de alto riesgo comparadas con el placebo. Cabe enfatizar que en el estudio de Anjum et al (56), la reducción significativa solo se presentó en mujeres con antecedentes de PE sin ninguna otra condición, ya que si se consideran otros factores de riesgo como HTA preexistente o DM, se perdía la significancia de los resultados.

Los estudios de Tapp et al. (50) y de Chamaní et al. (53) compararon la eficacia de 80 mg y 160 mg de aspirina en la reducción de la PE en un número similar de embarazadas catalogadas como de alto riesgo. En ambos artículos no se encontró una diferencia significativa entre el efecto de las dos dosis; sin embargo los dos autores concluyeron que tanto 80 mg y 160 mg redujeron el porcentaje de presentación de la PE. (50,53)

En el estudio de Chamaní et al.(53) el porcentaje de pacientes con preeclampsia en el grupo de 160 mg fue notoriamente menor que en el grupo de 80 mg (2,5 % vs 12,5%, respectivamente); esto llama la atención ya que en el estudio de Tapp et al. (50) los porcentajes entre los dos grupos fueron muy similares entre sí (12% vs 15%, respectivamente). Esto se podría explicar debido a que en el primer artículo se incluyeron mujeres con varios factores de riesgo (DM, HTA, etc.), mientras que en el segundo solo se incluyeron embarazadas con antecedente de PE en otro embarazo. Además los resultados de este último estudio se basaron en los cambios del índice de pulsatilidad de la arteria uterina medido con ecografía, lo que disminuye el impacto clínico de los mismos. (50,53)

Estos resultados concuerdan con la revisión sistemática de Di Girolamo et al. (58); en la cual, a pesar de la heterogeneidad entre las Guías de práctica clínica incluidas (GPC) con respecto a la dosis recomendada de AAS para la prevención de la PE. De todas estas guías, la mayoría (4/16= 25%) recomiendan una dosis de 75 mg - 150 mg, un rango de dosis muy similar a la recomendación de la Guía de nuestro país (75 mg - 100 mg). (58) Esta revisión deja en evidencia que la mayoría de las guías recomiendan dosis iguales o mayores a los 80 mg (7/16) debido a que presentan un efecto más seguro y establecido en la prevención de la PE. (58)

Dong X et al. (55) y Yip KA Cheuk et al.(41) también evidenciaron que con dosis de 100 mg diarios de aspirina es efectiva para reducir el riesgo de desarrollar preeclampsia. Sin embargo, la muestra de la población del estudio de Dong X et al. fue pequeña comparada con el otro estudio, lo que redujo su calidad de evidencia a moderada según la escala GRADE. (41,55). Por otro lado, la calidad del segundo estudio fue baja según la escala de AMSTAR-2.

Por el contrario, tanto Li Lin et al.(37) como Huai Jing et al.(39) usaron igualmente 100 mg de aspirina, no obstante las dos investigaciones concluyeron que la diferencia entre el porcentaje de PE en los grupos de aspirina no fue significativa comparado con el grupo control. Es importante considerar que ambos estudios fueron realizados en una población diferente a la nuestra en relación a la raza y etnia. Así mismo, se debe tomar en cuenta que la calidad de evidencia del estudio de Lin Li et al. es moderada. (37,39)

Van Doorn et al. (40) establece que únicamente dosis < 81 mg y ≥ 150 mg de AAS reducen significativamente el desarrollo de preeclampsia (28% en ambos extremos); así mismo dosis exactas de 81 mg y 100 mg no mostraron efectividad. Sin embargo, aquellos estudios con dosis hasta máximo de 81 mg mostraron una mayor heterogeneidad en sus resultados

comparados con los que usaron más de 100 mg, lo que asegura que con una dosis por encima de 80 mg se podría tener resultados más estables, predecibles y confiables. (40) Al momento del análisis no pasar por alto el nivel de evidencia bajo establecido con la escala AMSTAR-2 .

Los resultados de las investigaciones de Gu Wei et al. (38) y Duley et al. (51) contradicen a la mayoría de la evidencia encontrada en esta revisión ya que en ambos casos se establece que una dosis menor de 80 mg, específicamente 75 mg de aspirina, tiene un efecto significativo en la prevención de la PE. Incluso en el primer estudio se encontró una relación lineal inversa entre dosis-respuesta (mayor dosis menor riesgo de PE). No obstante se debe tener presente que el estudio fue realizado en China. (38,51)

Ahora bien, las dosis de aspirina más altas empleadas también han sido motivo de discusión en varios de los estudios incluidos. En la revisión de Di Girolamo et al. (58) la dosis máxima utilizada por la mayoría de las GPC fue de 150 mg, y esto se sustenta sobre los resultados de varios estudios que aseguran que una dosis igual o mayores a 150 mg de AAS tiene un efecto preventivo mayor que las dosis más bajas. Van Doorn et al. (40) evidenció que hubo una reducción del riesgo de PE prematura del 62 % con 150 mg; y que todas las dosis menores a 150 mg de aspirina administradas a mujeres con alto riesgo fueron ineficaces para reducir el riesgo PE prematura. (40)

Por el contrario, Diguisto et al.(57) contradicen los resultados obtenidos en estos estudios, ya que evidenció que una dosis de 160 mg no produjo una reducción del riesgo de PE. Tanto Tapp et al.(50) y Chamaní et al.(53) también usaron en sus estudios dosis de 160 mg, mostrando una reducción, si bien no significativa, en el desarrollo de la PE. Pero en el artículo de Diguisto et al.(57) se encontró mayor número de casos de PE en el grupo de AAS comparado con el placebo, un resultado totalmente contradictorio. Se debe considerar, que la población utilizada se la clasificó como alto riesgo únicamente basándose en el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, excluyendo otros factores de riesgo y además fue clasificado como evidencia baja según la escala GRADE. (57)

6.1.2. Periodo de gestación

En cuanto al periodo de gestación en el que se debería iniciar la administración del ácido acetilsalicílico, las pautas de la ACOG establecen que debería ser entre las 12 y 28 semanas de gestación (7); sin embargo, varios autores investigan una recomendación más específica.

Tomando lo que ilustra Di Girolamo R.et al. (58) en su revisión, un 43.7% de las GPC

recomiendan aspirina antes de las 16 semanas de gestación (SDG), el 31,2 % antes de las 12 semanas, mientras que el 25 % antes o después de las 20 semanas de gestación. Con respecto al periodo <16 semanas, la presente revisión bibliográfica sigue este patrón de encontrar mayor evidencia a favor de administrar AAS en estas edades gestacionales puesto que de las 17 referencias que usaron este punto de corte, 14 obtuvieron resultados positivos.

Si bien 22 de los 24 artículos revisados brindaron información acerca del inicio de la administración de ácido acetilsalicílico, únicamente 6 realizaron un análisis estadístico de las diferencias entre determinado momento y otro. Los demás exponen en sus resultados el punto de corte que emplearon para su estudio y si se encontró una reducción del riesgo de presentar la patología.

Entre aquellos que analizan y comparan cuantitativamente los resultados, Wang Y et al. (42) se suma a Di Girolamo R. et al.(58) y, contando con un nivel de evidencia alto, resaltan que el AAS a las 17–28 semanas de gestación es menos efectivo que la intervención a las 12–16 semanas. En contraste, la revisión sistemática con metaanálisis de 77 estudios realizada por Duley L. et al. (51) señala que no hay una diferencia clara entre los subgrupos de ingreso al ensayo antes de las 16 semanas y a las 16 semanas o después (RR 0,90, IC95%: 0,78 a 1,03 y RR 0,90, IC95%: 0,83 a 0,99, respectivamente). Li Lin et al.(37) en su ensayo clínico también se contrapone a la evidencia pues no hubo un efecto de interacción significativo entre <16 semanas o >16 semanas ($p=0,952$). Cabe señalar que este último tiene un nivel de evidencia moderado por contar con evidencia indirecta.

Siguiendo la línea del párrafo anterior, Duley et al.(51) marca además que para las mujeres asignadas al azar para las 20 semanas o más, no hubo una clara reducción del riesgo (RR 0,93; IC del 95%: 0,84 a 1,04) y antes de la semana 20 sí. Por el contrario, Godinez et al.(59) en su estudio de cohortes decidió iniciar uniformemente a las 21 SDG obteniendo un riesgo relativo calculado de 0.47 (IC 95%:0.19 - 0.87) lo cual indica que si hubo un impacto en la reducción de la PE con una fuerte asociación. Este último fue realizado en México que es un país que comparte similitudes con nuestro medio, sin embargo la muestra fue de 300 mujeres. Godinez et al.(59) expone que optaron por este rango para poder descartar hasta esas semanas la presencia de algún estado hipertensivo preexistente y que por los cambios hemodinámicos propios del embarazo cursara enmascarado.

Esta justificación para utilizar el ácido acetilsalicílico después de las 20 semanas contrasta con lo descrito por Mirabito y colaboradores (33) sobre que la profilaxis debe comenzar

antes de las 16 semanas de gestación, ya que la remodelación de las arterias espirales uterinas comienza a finales del primer trimestre y se termina a las 18-20 semanas de gestación, por lo que pasado este tiempo la aspirina no tendría el mismo efecto. Rolnik et al.(34) añade que las 16 semanas constituyen un punto de corte debido a que corresponde con el tiempo que se completa la placentación.

El único estudio que realizó un abordaje más temprano fue el de Tapp S. et al. (50) que empezó antes de las 11 semanas, el número reducido de evidencia en este periodo puede deberse a que no se cuenta con herramientas de tamizaje adecuadas para detectar mujeres de riesgo tan temprano en el embarazo. No se encontró una diferencia significativa, empero se debe señalar que el nivel de evidencia del ECA es moderado por tener evidencia indirecta e imprecisión. Coincide con estos hallazgos la Guía de Práctica Clínica del MSP del Ecuador 2016 (35) que recomienda empezar a partir de la doceava semana. No obstante en esta GPC no se puntualiza la necesidad de un comienzo anterior a las 16 SDG.

6.1.3. Factores intrapersonales que influyen

Muchos de los resultados incongruentes o heterogéneos en los estudios evaluados pueden ser originados por las características no modificables de las pacientes. Estas características pueden influir en el efecto preventivo de la aspirina y deben ser estudiadas a profundidad para poder tomar las medidas correctivas necesarias y así evitar una reducción en su efectividad.

Shen L et al. (43) y Banala et al. (46), evidenciaron que la Hipertensión crónica incrementa el riesgo de desarrollar preeclampsia. Utilizaron dosis de 150 mg y 81 mg, respectivamente; y en ninguno de los casos se obtuvo una reducción significativa; lo que nos indicaría que la Hipertensión crónica es un factor de suma importancia al momento de considerar a una mujer como de alto riesgo y al mismo tiempo puede dificultar el control de preeclampsia al interferir con la eficacia de la aspirina. Sin embargo, al momento del análisis de los resultados hay que considerar que la calidad de evidencia del primer estudio es baja. (43,46)

Huai Jing et al.(39) determinó que las pacientes con HTA grado 1 presentaban una mayor incidencia de PE comparada con las normotensas, lo que concuerda con los estudios anteriores.

La asociación entre obesidad y preeclampsia ha sido reflejada en varios estudios y estos parecen determinar la necesidad de aumentar la dosis de aspirina para tener un efecto protector eficiente. Finneran M. et al.(48) establece que hay una menor tasa de inhibición del

Tromboxano A2 en las embarazadas con obesidad durante el segundo y tercer trimestre del embarazo a pesar de usar 60 mg de AAS diarios. Sumado a lo anterior, Rood K et al.(54) evidencia que esta población de embarazadas tienen concentraciones plasmáticas menores de AAS usando 81 mg ($37\pm 4\%$ más bajo que las no obesas), pero estos valores plasmáticos incrementan con una dosis de 162 mg; sin embargo la evidencia de este último estudio fue catalogada como baja en base al GRADE. (54)

Los estudios de D'Antonio F. et al. (45) y Carpentier C. et al. (47) concuerdan en que una dosis de 80 mg no es suficiente para presentar una reducción significativa en el desarrollo de PE en embarazos gemelares. En el primero se utilizaron 100 mg de AAS diarios, mostrando un menor riesgo de desarrollar preeclampsia comparado con un grupo placebo; sin embargo, hay que tener en consideración la baja calidad de evidencia de ambos estudios.. Estos resultados nos orientan a considerar dosis mayores para mantener el efecto preventivo de la aspirina en caso de embarazos gemelares. (45,47)

La raza y la etnia parecen ser factores que han despertado el interés de investigadores debido a que se ha demostrado que la administración de aspirina puede tener respuestas variadas dependiendo de la población geográfica que se estudie. Tolcher M et al. (36) evidencio que en las embarazadas de alto riesgo, una dosis de 60 mg no presentó una reducción significativa de la PE, independientemente de la raza y etnia.

Sin embargo en la revisión sistemática de Wang Yixiao et al. (42) se obtuvo una reducción del 11% y del 50% del riesgo de presentar PE, con una dosis de 60 mg y 75 mg, respectivamente. Sin embargo, dentro del mismo estudio se identifica una gran asimetría y heterogeneidad en los resultados de los artículos del subgrupo de Asia, lo que puede indicar una importante fuente de sesgo. (42) Así mismo, en una misma población como en la de China se obtuvieron resultados contradictorios entre los estudios Gu Wei et al (38), Li Lin et al(37) y Huai Jing et al.(39) El primer artículo llegó a la conclusión de que una dosis de 75 mg es efectiva para reducir la PE en las mujeres de alto riesgo en China; mientras que los otros dos estudios evidenciaron que incluso dosis de 100 mg no reducían la presentación de la PE. (37–39)

6.2 Limitaciones y fortalezas

Este estudio tiene algunas limitaciones. No fue posible definir factores de riesgo específicos para la PE, por ejemplo, algunos estudios utilizaron el Doppler de la arteria umbilical para identificar grupos de alto riesgo y otros utilizaron un único factor de riesgo.

Además, solo algunos de los estudios controlados aleatorios dieron cuenta del cumplimiento del paciente, y esto puede tener implicaciones potenciales para las conclusiones de los estudios.

Estudios anteriores han demostrado que la aspirina reduce el riesgo de preeclampsia sin aumentar el riesgo de hemorragia. En esta revisión, no se analizaron las complicaciones o efectos secundarios asociados con el uso de aspirina.

Otra limitación fue la falta de financiación pues al no contar con un presupuesto para adquirir artículos se tuvieron que excluir varios de ellos, siendo que únicamente se realizó la compra de una revisión considerada esencial.

En cuanto a fortalezas, la presente revisión incluyó 24 estudios, entre revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos controlados. Se evaluó la información más actualizada con respecto a las dosis, semanas de gestación y la eficacia de la aspirina en la prevención de la preeclampsia en mujeres de alto riesgo. Además se incluyó un análisis de los factores interpersonales influyentes en el efecto preventivo de la aspirina.

Capítulo VII

7.1. Conclusiones y Recomendaciones

7.1.1. Conclusiones

- El efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico como medicamento preventivo en el desarrollo de la preeclampsia en embarazadas de alto riesgo, fue demostrado en gran medida en los estudios incluidos en esta revisión.
- Las dosis iguales o mayores a 80 mg de AAS es la que demuestra mayor eficacia en la prevención de la preeclampsia.
- El periodo de gestación para inicio de dosis en nuestro medio, donde no contamos con un acceso universal a herramientas de detección temprana, es antes de las 16 semanas.
- Aún no se ha establecido un consenso entre las distintas organizaciones internacionales acerca de las dosis y semana de gestación de inicio del medicamento.
- La obesidad y la hipertensión crónica evidenciaron tener influencia en la respuesta del organismo a la administración del ácido acetilsalicílico, lo que dificulta la prevención correcta de la preeclampsia en mujeres con estas comorbilidades.

7.1.2 Recomendaciones

- Es necesario impulsar investigaciones sobre el uso de la aspirina en la preeclampsia con dosis iguales a 150 mg, ya que son varias fuentes las que argumentan que dosis más altas parecen tener un mayor impacto en la prevención.
- Fomentar la realización de estudios en nuestro medio con dosis de 100 mg puesto que es la presentación a la que se tiene acceso.
- Ciertos factores intrínsecos de las pacientes, como la raza y etnia, parecen tener un papel importante en el efecto de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. Por lo anterior, se incentiva a la comunidad médica y científica de nuestra región (latinoamérica) y en especial de nuestro país, a desarrollar

proyectos de investigación para medir el impacto de este medicamento en nuestra población, con el objetivo de brindar una atención de calidad, eficiente y efectiva.

- Realizar una actualización de la “Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública sobre Trastornos Hipertensivos del Embarazo del 2016” pues se ha encontrado nueva evidencia en los últimos años que es importante considerar con el objetivo de asegurar la mejor atención posible a las mujeres ecuatorianas.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Salud Materna [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/salud-materna>
2. Organización Mundial de la Salud. Mortalidad materna [Internet]; 2023 febrero 22 [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
3. Lee K, Brayboy L, Tripathi A. Pre-eclampsia: a Scoping Review of Risk Factors and Suggestions for Future Research Direction. Regen Eng Transl Med [Internet]. 2022 [citado el 9 de noviembre de 2022];8(3):394–406. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9090120/>
4. Blanco E, Marcela M, Nuñez L, Retamal E, Ossa X, Woolley KE, et al. Adverse pregnancy and perinatal outcomes in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2 de mayo de 2022 [citado 10 de noviembre de 2022];46:1. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55935>
5. Ministerio de Salud pública. Gaceta Epidemiológica de Muerte Materna-SE-51 [Internet]. Ecuador; 2021 [citado el 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/01/Gaceta-MM-SE-51.pdf>
6. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. Drugs [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 11 de noviembre de 2022];77(17):1819–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29039130/>
7. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstet Gynecol [Internet]. julio de 2018 [citado 11 de noviembre de 2022];132(1):e44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939940/>
8. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita AT. Prevention, Diagnosis and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Comparison of International Guidelines. Curr Hypertens Rep [Internet]. 27 de agosto de 2020 [citado 11 de noviembre de 2022];22(9):66. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7773049/>

9. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. el 6 de octubre de 2020 [citado 11 de noviembre de 2022];76(14):1690–702. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720362987>
10. August P, Sabai B. Hypertensive disorders in pregnancy: Approach to differential diagnosis. [Internet] UpToDate; Lockwood C, Simpson L, editors; 2022 diciembre 06 [citado el 10 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hypertensive-disorders-in-pregnancy-approach-to-differential-diagnosis?search=Hypertensive%20disorders%20of%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiol Clin* [Internet]. febrero de 2021 [citado 11 de noviembre de 2022];39(1):77–90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720658/>
12. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of Hypertension in Preeclampsia: A Lesson in Integrative Physiology. *Acta Physiol Oxf Engl* [Internet]. julio de 2013 [citado 14 de noviembre de 2022];208(3):224–33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687012/>
13. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. mayo de 2019 [citado 14 de noviembre de 2022];15(5):275–89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472952/>
14. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Dashe J, Hoffman B, et.al. Trastornos Hipertensivos. En: Chueco M. Williams Obstetricia 25a Edición. 25th. ed. México: McGraw-Hill Education; 2018. [citado el 23 de noviembre de 2022] p. 710-754.
15. Armaly Z, Zaher M, Knaneh S, Abassi Z. [PREECLAMPSIA: PATHOGENESIS AND MECHANISMS BASED THERAPEUTIC APPROACHES]. *Harefuah* [Internet]. noviembre de 2019 [citado 14 de noviembre de 2022];158(11):742–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721519/>
16. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. febrero de 2022 [citado 14 de noviembre de 2022];226(2S):S1237–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32980358/>

17. Magley M, Hinson MR. Eclampsia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado el 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554392/>
18. Taber-Hight E, Shah S. Acute kidney injury in pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. noviembre de 2020 [citado 11 de diciembre de 2022];27(6):455–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328061/>
19. Szczepanski J, Griffin A, Novotny S, Wallace K. Acute Kidney Injury in Pregnancies Complicated With Preeclampsia or HELLP Syndrome. Front Med [Internet]. 2020 [citado 10 de diciembre de 2022];7:22. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00022/full>
20. Gardikioti A, Venou TM, Gavrilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, et al. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. Int J Mol Sci [Internet]. el 31 de marzo de 2022 [citado 10 de diciembre de 2022];23(7):3851. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8999044/>
21. Chandrasekaran S, Simon R. Hepatic Complications in Preeclampsia. Clin Obstet Gynecol [Internet]. marzo de 2020 [citado 10 de diciembre de 2022];63(1):165–74. Disponible en: https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Abstract/2020/03000/Hepatic_Complications_in_Preeclampsia.20.aspx
22. Miller EC, Leffert L. Stroke in Pregnancy: A Focused Update. Anesth Analg [Internet]. abril de 2020 [citado 10 de diciembre de 2022];130(4):1085–96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035913/>
23. Yger M, Weisenburger-Lile D, Alamowitch S. Cerebrovascular events during pregnancy and puerperium. Rev Neurol (Paris) [Internet]. marzo de 2021 [citado 10 de diciembre de 2022];177(3):203–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33642057/>
24. Mikusheva A, Strassding F, MacKenzie E. Three Cases of Severe Placental Abruption as a First Symptom of Preeclampsia. Case Rep Obstet Gynecol [Internet]. 2021 [citado 10 de diciembre de 2022];2021:3863607. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8325576/>
25. Han M, Liu D, Zeb S, Li C, Tong M, Li X, et al. Are maternal and neonatal outcomes different in placental abruption between women with and without preeclampsia? Placenta [Internet]. 15 de septiembre de 2019 [citado 10 de diciembre de 2022];85:69–73. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143400419305132?via%3Dihub>

26. Ni S, Wang X, Cheng X. The comparison of placental abruption coupled with and without preeclampsia and/or intrauterine growth restriction in singleton pregnancies. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* [Internet]. mayo de 2021 [citado el 10 de diciembre de 2022];34(9):1395–400. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2019.1637850?journalCode=ijmf>
27. Cunningham MW, LaMarca B. Risk of cardiovascular disease, end-stage renal disease, and stroke in postpartum women and their fetuses after a hypertensive pregnancy. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado el 10 de diciembre de 2022];315(3):R521–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172627/>
28. Täufer Cederlöf E, Lundgren M, Lindahl B, Christersson C. Pregnancy Complications and Risk of Cardiovascular Disease Later in Life: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* [Internet]. 11 de enero de 2022 [citado el 10 de diciembre de 2022];11(2):e023079. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9238523/>
29. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-Term Consequences of Placental Vascular Pathology on the Maternal and Offspring Cardiovascular Systems. *Biomolecules* [Internet]. 3 de noviembre de 2021 [citado el 11 de diciembre de 2022];11(11):1625. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8615676/>
30. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol - Ren Physiol* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado el 11 de diciembre de 2022];318(6):F1315–26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7311709/>
31. Wojczakowski W, Kimber-Trojan Z, Dziwisz F, Słodzińska M, Słodziński H, Leszczyńska-Gorzela B. Preeclampsia and Cardiovascular Risk for Offspring. *J Clin Med* [Internet]. 16 de julio de 2021 [citado el 11 de diciembre de 2022];10(14):3154. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8306208/>
32. Soodi D, VanWormer JJ, Rezkalla SH. Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Events. *Clin Med Res* [Internet]. agosto de 2020 [citado el 11 de diciembre de 2022];

- 2022];18(2–3):89–94. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428211/>
33. Mirabito Colafella KM, Neuman RI, Visser W, Danser AHJ, Versmissen J. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. agosto de 2020 [citado el 12 de diciembre de 2022];127(2):132–41. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7496715/>
34. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. febrero de 2022 [citado el 12 de diciembre de 2022];226(2):S1108–19. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835720/>
35. MSP. Trastornos hipertensivos del embarazo [Internet]. [citado el 12 de diciembre de 2022]. Disponible en:
https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/MSP_Trastornos-hipertensivos-de-l-embarazo-con-portada-3.pdf
36. Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Mendez-Figueroa H, Aagaard KM. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 19 de mayo de 2023];2(4). Disponible en: [https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333\(20\)30128-2/fulltext](https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333(20)30128-2/fulltext)
37. Lin L, Huai J, Li B, Zhu Y, Juan J, Zhang M, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. el 1 de febrero de 2022 [citado el 19 de mayo de 2023];226(2):251.e1-251.e12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.004>
38. Gu W, Lin J, Hou YY, Lin N, Song MF, Zeng WJ, et al. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. el 1 de mayo de 2020 [citado el 19 de mayo de 2023];248:156–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.038>
39. Huai J, Lin L, Juan J, Chen J, Li B, Zhu Y, et al. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2021[citado el 19 de mayo de 2023];23(5):1060–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jch.14149>
40. Doorn RV, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A

- systematic review and meta-analysis. PLOS ONE [Internet]. el 9 de marzo de 2021 [citado el 19 de mayo de 2023];16(3):e0247782. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247782>
41. Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. Arch Gynecol Obstet [Internet]. el 1 de junio de 2022 [citado el 19 de mayo de 2023] ;305(6):1465–79. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06349-4>
 42. Wang Y, Guo X, Obore N, Ding H, Wu C, Yu H. Aspirin for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2022 [citado el 20 de mayo de 2023];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.936560>
 43. Shen L, Martinez-Portilla RJ, Rolnik DL, Poon LC. Risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis [Internet]. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 [citado el 20 de mayo de 2023];58(4):546–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/uog.23668>
 44. Chaemsaihong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? Am J Obstet Gynecol [Internet]. el 1 de mayo de 2020 [citado el 20 de mayo de 2023];222(5):437–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.047>
 45. D'Antonio F, Khalil A, Rizzo G, Fichera A, Herrera M, Buca D, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM [Internet]. el 1 de febrero de 2023 [citado el 20 de mayo de 2023];5(2). Disponible en: [https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333\(22\)00233-6/fulltext](https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333(22)00233-6/fulltext)
 46. Banala C, Moreno S, Cruz Y, Boelig RC, Saccone G, Berghella V, et al. Impact of the ACOG guideline regarding low-dose aspirin for prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 20 de mayo de 2023];223(3):419.e1-419.e16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.004>
 47. Carpentier C, Guerby P, Camiré B, Tapp S, Boutin A, Bujold E. Aspirin Responsiveness at a Dose of 80 mg and Its Impact on Birth Weight when Used in Twin Pregnancies: The GAP Pilot Randomized Trial. Am J Perinatol [Internet]. 21 de abril de 2021 [citado el 20 de mayo de 2023];1396–400. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727215>

48. Finneran MM, Gonzalez-Brown VM, Smith DD, Landon MB, Rood KM. Obesity and laboratory aspirin resistance in high-risk pregnant women treated with low-dose aspirin. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado el 20 de mayo de 2023]; 220(4):385.e1-385.e6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.222>
49. Moura NS, Gomes MLS, Rodrigues IR, Rolnik DL, Costa FS, Oriá MOB. Clinical Procedures for the Prevention of Preeclampsia in Pregnant Women: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. octubre de 2020 [citado el 20 de mayo de 2023];42(10):659–68. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714135>
50. Tapp S, Guerby P, Girard M, Roberge S, Côté S, Ferreira E, et al. A Pilot Randomized Trial Comparing the Effects of 80 versus 160 mg of Aspirin on Midtrimester Uterine Artery Pulsatility Index in Women with a History of Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado el 20 de mayo de 2023];42(12):1498–504. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727215>
51. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Library* [Internet]. 2019 [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004659.pub3/full>
52. Abdi N, Rozrokh A, Alavi A, Zare S, Vafaei H, Asadi N, et al. The effect of aspirin on preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm delivery among healthy pregnancies with a history of preeclampsia. *J Chin Med Assoc* [Internet]. septiembre de 2020 [citado el 3 de junio de 2023];83(9):852. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000400>
53. Chamani M, Shahrabi S, Malmir A, Hassanzadeh F. Effect of Aspirin Dose on Preeclampsia Prevention and Fetal-maternal Complications: A Randomized Clinical Trial. *Jundishapur J Chronic Dis Care* [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023];11(1). Disponible en: <https://brieflands.com/articles/jjcdc-114112.html#abstract>
54. Rood KM, Ma'ayeh M, Abdelwahab M, Paglione M, Abbott N, Hill K, et al. The effect of maternal body mass index on optimal dosing of aspirin for preeclampsia prevention. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado el 3 de junio de 2023];228(1):S52–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.222>
55. Dong X, Han M, Zeb S, Tong M, Li X, Chen Q. Active Management Reduces the Incidence of Recurrent Pre-eclampsia and Improves Maternal and Fetal Outcomes in

- Women With Recurrent Pre-eclampsia. *Front Med* [Internet]. 2021 [citado el 3 de junio de 2023];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.658022>
56. Anjum S, Khalid S, Mahmood A, Saleem A, Rafique S, Rizwan T. Use of Prophylactic Aspirin in patients with previous history of Pre-eclampsia. *Pak J Med Health Sci* [Internet]. 30 de julio de 2022 [citado el 3 de junio de 2023];16(07):124–124. Disponible en: <http://doi.org/10.53350/pjmhs22167124>
57. Diguisto C, Gouge AL, Marchand MS, Megier P, Ville Y, Haddad G, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *PLOS ONE* [Internet]. 19 de octubre de 2022 [citado el 3 de junio de 2023];17(10):e0275129. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0275129>
58. Girolamo RD, Alameddine S, Khalil A, Santilli F, Rizzo G, Maruotti GM, et al. Clinical practice guidelines on the use of aspirin in pregnancy: Systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. Diciembre de 2022 [citado el 3 de junio de 2023];282:64–71. Disponible en: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(22\)00655-8/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(22)00655-8/fulltext)
59. Godínez V, Godínez-Vázquez VJ, Godínez-Vázquez PDR, Sosa-Bustamante GP, Díaz de León-Morales LV. [Acetylsalicylic acid in prevention of pre-eclampsia]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. el 2 de septiembre de 2019 [citado el 3 de junio de 2023];57(5):270–6. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/2448/3711