

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Utilidad del ácido acetil salicílico en la prevención de la preeclampsia

Dra. Marleni Hernández Parets¹, Dra. Melba Zayas González¹, Dra. Aimee Escobar Blanco¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Introducción: la aspirina es uno de los fármacos más empleados en la terapéutica, está incluida en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ha sido utilizada por la humanidad desde hace 2400 años y fue sintetizada por primera vez en 1853. **Objetivo:** abordar sus efectos en la prevención de la preeclampsia. **Método:** se utilizaron métodos teóricos, análisis e interpretación de la información disponible sobre el uso de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. **Desarrollo:** el ácido acetilsalicílico es el antiinflamatorio no esteroideo por excelencia; es utilizada comúnmente en el tratamiento del dolor, la inflamación o la fiebre. La preeclampsia es una enfermedad multiorgánica caracterizada por la aparición de hipertensión y proteinuria en la segunda mitad del embarazo; su prevalencia es de aproximadamente 7,5% de los embarazos y es causa importante de morbimortalidad perinatal y materna. Existen diferentes intervenciones para la prevención de la preeclampsia: dieta baja en sal, diuréticos, suplementación con calcio, antioxidantes, aspirina o heparina. Se ha demostrado que bajas dosis de aspirina reducen el riesgo de desarrollar este síndrome, a pesar de existir controversia acerca de la efectividad y el momento de administración de este fármaco en mujeres gestantes. **Conclusiones:** la utilidad de la aspirina en la prevención de la preeclampsia en mujeres de alto riesgo se explica por varias acciones relacionadas con los factores involucrados en la patogenia del trastorno y su eficacia en esta indicación ha sido demostrada por numerosos ensayos clínicos realizados en el mundo. **Palabras clave:** aspirina; preeclampsia; prevención de enfermedades

ABSTRACT

Introduction: aspirin is one of the most common drugs used in therapeutics. It is included in the list of essential medications of the World Health Organization, has been used by humans for 2400 years and was synthesized for the first time in 1853. **Objective:** to discuss its effects in the prevention of preeclampsia. **Method:** theoretical methods were used, as well as the analysis and interpretation of the available information on the use of aspirin in the prevention of preeclampsia. **Development:** acetylsalicylic acid is the nonsteroidal anti-inflammatory par excellence. It is commonly used in the treatment of pain, inflammation or fever. Preeclampsia is a multi-organ disease characterized by the appearance of hypertension and proteinuria in the second half of the pregnancy; its prevalence is approximately 7.5% of pregnancies and it is an important cause of perinatal and maternal morbidity and mortality. There are different interventions for the prevention of preeclampsia such as low-salt diet, diuretics, supplementation with calcium, antioxidants, aspirin or heparin. It has been proven that low doses of aspirin reduce the risk of developing this syndrome, in spite of the controversy about its effectiveness and the best moment of administration in pregnant women. **Conclusions:** the usefulness of aspirin in the prevention of preeclampsia in high-risk women is shown by several actions related with the factors involved in the pathogenesis of the disease, and its efficacy has been demonstrated by numerous clinical trials conducted around the world. **Key words:** aspirin; pre-eclampsia; disease prevention

INTRODUCCIÓN

El hombre siempre ha tratado de encontrar el remedio para aliviar su dolor; en la antigüedad, el remedio lo encontraba en la propia naturaleza. El extracto de la

corteza de sauce blanco (*Salix alba*) tiene el principio activo del ácido acetilsalicílico, con cualidades terapéuticas tales como calmar la fiebre y aliviar el dolor.^{1,2}

La aspirina es uno de los medicamentos más utilizados, se estima un consumo de 40 000 toneladas anuales, o lo que es lo mismo, entre 50 000 y 120 000 millones de tabletas, y está incluida en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.³

El ácido acetilsalicílico es el antiinflamatorio no esteroideo (AINE) por excelencia, funciona de forma similar a otros AINEs y bloquea irreversiblemente la ciclooxigenasa y el normal funcionamiento de las plaquetas.^{1,4} La aspirina es un fármaco antiagregante plaquetario que inhibe la producción de tromboxano A₂ y que posee acción agregante plaquetaria y vasoconstrictora. El desbalance entre las prostaciclina y los tromboxanos es uno de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la preeclampsia (PE).^{5,6}

La preeclampsia es una enfermedad multiorgánica caracterizada por la aparición de hipertensión y proteinuria en la segunda mitad del embarazo. Puede estar acompañada por la disfunción de otros órganos, especialmente el hígado y el riñón. Su prevalencia es de aproximadamente el 7,5% de los embarazos y es causa importante de morbilidad perinatal y materna en los países desarrollados y en vías de desarrollo.⁷ Su etiología es desconocida, pero se cree que hay una implantación anormal de la placenta que genera un desequilibrio en los mediadores de la inflamación y, en consecuencia, una disfunción útero-placentaria.^{8,9}

El propósito de este trabajo es aportar mayor información al personal médico sobre la utilización del ácido acetil salicílico en la prevención de la preeclampsia. Esta revisión bibliográfica será fundamental para llevar a cabo las acciones pertinentes según los niveles de prevención, lo que contribuirá a disminuir la incidencia de esta complicación, que tiene una repercusión negativa para la madre y el feto.

MÉTODO

Se utilizaron métodos teóricos y de análisis e interpretación de la información disponible sobre el uso de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. Se realizó una búsqueda en PubMed que incluyó más de 50 artículos originales, de revisión (incluido un meta-análisis), ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas en los idiomas español, inglés y portugués publicados entre 2012 y 2017.

DESARROLLO

La preeclampsia es una complicación médica del embarazo, también llamada toxemia del embarazo, que se asocia a la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) combinada con elevados niveles de proteína en la orina (proteinuria). Debido a que la preeclampsia se refiere a un cuadro clínico en lugar de un factor causal específico se ha establecido que puede haber varias etiologías para el trastorno.^{10,11} Es posible que presente disfunciones endoteliales por algún componente en la placenta, aunque el signo más notorio es una elevada presión arterial, que puede desembocar en una eclampsia, con daño al endotelio materno, los riñones y el hígado. Su única cura es la inducción del parto o una cesárea y puede aparecer hasta seis semanas postparto. Es la complicación del embarazo más común y peligrosa, por lo que debe diagnosticarse y tratarse rápidamente, pues en casos severos pone en peligro la vida del feto y la de la madre.

La preeclampsia está causada por mediadores de inflamación o toxinas que secreta la placenta y que actúan en el endotelio vascular y, en algunos casos, por una placenta de implantación poco profunda, que se torna hipóxica y ocasiona una reacción inmune caracterizada por la secreción aumentada de mediadores de la inflamación desde la placenta y que actúan sobre el endotelio vascular.¹² La implantación superficial puede que sea consecuencia de una reacción del sistema

inmune en contra de la placenta. Esta teoría enfatiza el papel de la inmunidad materna y se refiere a evidencias que sugieren una falla en la tolerancia materna a los antígenos paternos establecidos en el feto y su placenta. En algunos casos de preeclampsia la madre carece de receptores para las proteínas que la placenta usa para inhibir la respuesta del sistema inmune materno en su entorno; los fetos corren el riesgo de ser prematuros. Esta hipótesis es consistente con evidencias que demuestran que los abortos espontáneos son trastornos inmunitarios en los que la inmunidad materna desencadena un ataque destructivo en contra de los tejidos del feto en desarrollo;¹³ sin embargo, en muchos casos la respuesta materna ha permitido una implantación normal de la placenta. Es posible que haya mujeres con niveles inflamatorios más elevados producidos por condiciones concomitantes como la hipertensión crónica y las enfermedades autoinmunes que tengan una menor tolerancia a la carga inmune de un embarazo.

De ser severa, la preeclampsia progresa a preeclampsia fulminante con cefaleas, trastornos visuales y dolor epigástrico y desarrolla el síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia) y eclampsia. El desprendimiento prematuro de placenta se asocia también con embarazos hipertensivos. Todas representan urgencias médicas, tanto para el bebé como para la madre.¹⁴

Algunas de las teorías han intentado explicar como aparece la preeclampsia y la vinculan a la presencia de fenómenos como:¹⁵ el daño a las células endoteliales, el rechazo inmune a la placenta, la perfusión inadecuada de la placenta, la reactividad vascular alterada, el desbalance entre prostaciclina, óxido nítrico y tromboxano, la reducción en el índice de filtrado glomerular con retención de sal y agua, la disminución del volumen intravascular, el aumento en la irritabilidad en el sistema nervioso central, la coagulación intravascular diseminada, la isquemia uterina, los factores dietéticos, incluidas las deficiencias de vitaminas, y los factores genéticos, entre otros.

El común denominador es la isquemia útero-placentaria a partir de una incompleta sustitución de la capa muscular de la pared de las arteriolas espirales (ramas terminales de las arterias uterinas) por parte de las células trofoblásticas en las semanas de la 12 a la 14 y de la 16 a la 18 de la gestación; esto ocasiona la persistencia de vasos sanguíneos de alta resistencia que aportan un flujo placentario reducido y turbulento que se traduce en hipoperfusión e isquemia de los espacios sinusoidales. Las células que componen estos lechos sanguíneos sufren hipoxia, apoptosis y liberación secundaria de varias sustancias que se vierten al torrente circulatorio materno en el que ejercen su efecto citotóxico directo sobre las células del endotelio arteriolar y capilar, además de condicionar: vasoconstricción, fuga capilar, coagulación intravascular localizada y lesión o insuficiencia multiorgánica.¹

Se ha demostrado que en la preeclampsia ocurre una producción intravascular deficiente del vasodilatador prostaciclina (PGI₂), con una producción excesiva de tromboxano (TXA₂), que es un derivado de las plaquetas con efecto vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria.¹⁰

La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes presentes en distintos lugares (la COX-1 principalmente se encuentra en el retículo endoplásmico, mientras que la COX-2 se halla en la membrana nuclear) y tienen funciones diferentes. La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas como respuesta a estímulos hormonales para mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y para la hemostasis. La COX-2 se expresa solo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores; sin embargo, la COX-2 es inducible en muchas células como respuesta a algunos mediadores de la inflamación como son la interleuquina-1, el TNF, los mitógenos, los lipopolisacáridos y los radicales libres.^{12,15-17}

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

dosis que redujera suficientemente la producción de TXA2 respetando la de PGI2. Definir esta dosis constituye el denominado "dilema del ácido salicílico".¹⁰

La explicación de este dilema es de tipo farmacocinético, una hipótesis basada en el hecho de que el ácido acetil salicílico posee en el organismo, como metabolito principal, el ácido salicílico (AS), que se une a la COX pero no la inhibe, al menos en el intervalo de concentraciones alcanzadas en el ser humano con dosis antitrombóticas de aspirina; sin embargo, compite con el ASA y evita su unión a la enzima. Al administrar dosis altas de ASA (+300mg/d) en la circulación plaquetaria se bloquearían la COX plaquetaria y la vascular, posteriormente se generaría un efecto de primer paso hepático y se formaría una determinada proporción de ácido salicílico, pero también saldría a la circulación sistémica suficiente cantidad de ASA sin desacetilar como para competir con su metabolito e inhibir la COX vascular. Al administrar dosis moderadamente bajas de ASA (150-200mg/d) no se observaría la competición en la síntesis de PGI2 porque en el primer paso sale suficiente AS para impedir el bloqueo de la COX vascular.¹¹

Si se considera que el ASA se une de forma irreversible tanto a la COX-1 como a la COX-2 se requiere que estas enzimas sean resintetizadas por la célula; esta síntesis no puede ser realizada por las plaquetas porque son células que no poseen núcleo y carecen de los medios necesarios para sintetizar proteínas, por lo que las plaquetas afectadas con ASA deben ser reemplazadas en el organismo por otras sin COX bloqueada. Lo anterior permite que el efecto antiagregante de la aspirina sea más duradero que los otros antiinflamatorios que se unen de forma reversible a la COX; la duración del efecto sobre las plaquetas dura tanto como su período de vida, que va de ocho a 10 días; sin embargo, este evento no explica completamente el repertorio de acciones beneficiosas de este medicamento en la prevención de la preeclampsia. En esta enfermedad se produce un flujo arterial útero-placentario reducido con episodios de hipoxia-reperfusión generadores de especies reactivas de oxígeno (ERO) que, en última instancia, inducen la liberación de citosinas proinflamatorias, peróxidos lipídicos y microfragmentos desde la placenta hacia la circulación materna. Estos productos pueden estimular una respuesta inflamatoria en el endotelio materno generada, directa o indirectamente, por otras células activadas previamente como los monocitos. La preeclampsia está asociada con una exagerada activación endotelial y con una inflamación generalizada en comparación con el embarazo normal.

La aspirina inhibe irreversiblemente la actividad enzimática de COX y actúa sobre ambas isoformas en dependencia de la dosis: a dosis altas inhibe la COX-2 y tanto a bajas como a altas dosis inhibe la COX-1; se une a ellas de forma irreversible al realizar un proceso de acetilación. En la COX-1 acetila la serina en la posición 530 y evita la unión del ácido araquidónico y, en la COX-2, acetila la serina en la posición 516, que es el sitio activo homólogo al de la enzima COX-1, pero no impide que pueda unirse el ácido araquidónico, sino que evita que la COX-2 pueda sintetizar a la PG.

La COX-2 queda habilitada para producir ácido 15(R)-HETE, un producto que muestra una estereoquímica invertida en el carbono 15, comparada a los productos de la enzima LOX (configuración S). Posteriormente, mediante biosíntesis transcelular con la enzima 5-LOX leucocitaria y a partir del 15(R)-HETE, se da lugar a las R-lipoxinas, que poseen funciones antiinflamatorias y de resolución de la inflamación y, en consecuencia, potencian el efecto del ácido acetil salicílico.

El ASA regula positivamente la formación de óxido nítrico a partir de la enzima óxido nítrico sintetasa endógena (eNOS), lo que no solamente mejora la perfusión local, sino que incrementa la expresión de dos proteínas de protección endotelial denominadas hemo oxigenasa 1 y ferritina. Al aumentar la concentración de hemo oxigenasa incrementa subsiguientemente la formación de bilirrubina, de monóxido de carbono y de ferritina, a la que le han encontrado propiedades antioxidantes. Lo anterior ha sido considerado una importante acción vasoprotectora de ASA, independiente de la inhibición de PG.¹¹ Existen diferentes intervenciones para la prevención de la preeclampsia: la dieta baja en sal, los diuréticos, la suplementación con calcio, los antioxidantes, la aspirina o la heparina.¹⁸

Uso de la aspirina en la prevención de la preeclampsia

Los estudios realizados con la aspirina en la década de los 90 con gran número de pacientes (más de 27 000) en los Estados Unidos, Brasil y Barbados no lograron demostrar ningún beneficio de su administración en relación con la preeclampsia en la población general de embarazadas. Quedaba la interrogante de si en grupos de alto riesgo podría obtenerse un efecto beneficioso pues los trabajos iniciales que habían tenido resultados favorables se habían realizado con este tipo de pacientes.

Desde el punto de vista enzimático se demostró que la relación prostaciclina/tromboxano cambiaba en dirección favorable tras la administración de aspirina.^{14,15}

En informes publicados se recomienda el uso del ASA a la hora de acostarse porque favorece la reducción de la presión arterial, aunque estos estudios no fueron realizados en mujeres embarazadas,¹⁶⁻²⁰ pero en la práctica los resultados no fueron tan alentadores porque dos estudios conducidos por miembros de la cadena de Medicina Materno-Fetal de los Estados Unidos no pudieron demostrar ningún beneficio.

En 1998 el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos llevó a cabo una investigación con 2 539 mujeres que presentaban alto riesgo de preeclampsia y tampoco se demostró ninguna disminución de su incidencia en el grupo tratado.¹⁶ Se informó haber logrado rebajar el riesgo de PE en un 15% al suministrarse 75mg de aspirina desde el inicio de la gestación.¹⁶⁻²⁰

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

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

En ensayos clínicos que involucraron embarazadas de alto y moderado riesgo de desarrollar preeclampsia se consideraron como alto riesgo las que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: preeclampsia severa previa, diabetes, hipertensión arterial crónica y enfermedad renal o autoinmune. Las de riesgo moderado fueron aquellas con cualquier otro factor de riesgo conocido, en particular, las primigestas. El grupo de pacientes al que se le administró aspirina fue comparado con un grupo que recibió placebo o no tratamiento.²²

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

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

desprendimiento placentario, muerte perinatal o ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.⁸

Los ensayos de aspirina realizados en los Estados Unidos en mujeres embarazadas con inicio de la profilaxis antes de las 17 semanas de gestación en la prevención secundaria de la PE y sus complicaciones, realizados en embarazadas con hipertensión gestacional, mostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de preeclampsia y de preeclampsia severa. La mayoría de los ensayos de este tipo que arrojaron estos resultados fueron pequeños y de riesgo moderado.²⁰⁻²⁵ Al igual que en el estudio anterior no se observaron diferencias en otras variables referentes a las complicaciones, lo que a criterio de las autoras avala la importancia del inicio temprano de la terapéutica con aspirina, que permite el restablecimiento de las concentraciones de prostaciclina, eicosanoide de gran valor en la fisiopatología de la preeclampsia por su acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria.

Dosis de ASA y preeclampsia

La mayoría de las evidencias relacionan que dosis bajas de aspirina (ASA) son el agente antiplaquetario que se debe usar en la práctica para prevenir la PE. La decisión de tomar o no ASA durante el embarazo debe ser tomada en la consulta, entre la paciente y su médico. La implementación de estos resultados en la práctica clínica de rutina requiere mayor habilidad para identificar el subgrupo de mujeres en las que el beneficio es mayor (las de alto riesgo para preeclampsia). Aún así, la estrategia de tratar a las de alto riesgo tiene el límite de que un número importante de casos usualmente ocurre en las de bajo riesgo, que no serían cubiertas con ASA; sin embargo, desde el punto de vista de salud pública, aún con estos beneficios leves-moderados vale la pena su amplio uso. Cualquier intervención que prevenga esta enfermedad y sus complicaciones (o ambas) es de valor inestimable.^{6,24}

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

Aspirina y preeclampsia según las semanas de gestación

En cuanto al momento de la gestación en que se inicia la terapia en el ensayo PREDO de "Predicción y prevención de la preeclampsia" se observó que cuando la aspirina comenzó a administrarse después de la semana 16 no produjo reducción del riesgo de preeclampsia. En informe final se concluye que una dosis baja de aspirina (100 miligramos por día) es un enfoque efectivo y seguro para prevenir la preeclampsia y su forma grave cuando se utiliza antes o a partir de la semana gestacional 16 en las mujeres de alto riesgo.¹⁷⁻¹⁹

Roberge¹¹ señala que el inicio de la terapia antes de las 16 semanas reduce el riesgo de la PE severa pero no de la leve-moderada, lo que avala la hipótesis de que la administración de ASA antes de esa edad gestacional puede reducir los trastornos de la placentación y disminuir las formas severas y tempranas de la PE.

El resultado de la revisión bibliográfica confirma que la edad gestacional de inicio de tratamiento tiene una relación directa a la no aparición de la preeclampsia, a mayor edad gestacional mayor probabilidad de ocurrencia, y la fuerte relación entre la eficacia del medicamento y la edad gestacional como determinantes en el uso profiláctico de la aspirina en la PE. Uno de los dilemas actuales está en determinar para qué grupo de mujeres ofrecer la prevención de la PE puede ser más provechoso, si para todas las mujeres o solo para las que tienen factores de riesgo muy importantes o alguna prueba de screening positiva.

En Cuba se aconseja, en pacientes de alto riesgo para preeclampsia-eclampsia, suministrar 125mg de aspirina diarios a partir de las 12 semanas, en el horario de la noche, hasta la semana 36.^{20,26}

En entrevista realizada las Dras. Vivian Cairo, Especialista en Gineco- Obstetricia, y Aimee Escobar Blanco, Especialista en Medicina Familiar (ambas investigadoras del tema en la Provincia de Villa Clara), opinaron que el uso de la aspirina y el calcio, a las dosis recomendadas, influye en la disminución de la incidencia de preeclampsia y sus formas severas. Existen beneficios mayores para algunos grupos específicos de riesgo como la hipertensión arterial crónica, la obesidad, la historia de preeclampsia previa y la ecografía Doppler alterada.

Se sugiere que las investigaciones futuras en este campo deben ir dirigidas a verificar si hay grupos particulares de mujeres alto riesgo que pueden obtener mejores beneficios de dosis bajas de aspirina, definir cuál es el mejor momento para comenzar el tratamiento y en que dosis y desarrollar otros agentes o intervenciones para prevenir la preeclampsia.²⁷

La administración de dosis bajas de aspirina no dio resultados estadísticamente significativos en los estudios que iniciaron el tratamiento a las 22 semanas de gestación^{4,5} porque el uso de la aspirina en esta semana no tiene efecto en la implantación de la placenta y, por lo tanto, sus resultados son negativos. En un artículo de revisión de ensayos clínicos sobre la administración de dosis bajas de aspirina durante el embarazo no se muestran resultados estadísticamente significativos a pesar de iniciar el tratamiento entre las 14 y las 20 semanas de gestación (se incluyeron ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados entre 2003 y 2013).²⁷ En esta revisión aparecen dos estudios que compararon el inicio del uso de aspirina (antes o después de las 16 semanas de gestación) con resultados estadísticamente significativos cuando se les dio antes y mencionan un estudio que compara el empleo de este medicamento antes y después de las 20 semanas de gestación que no mostró diferencias significativas.²⁷

Las autoras recomiendan el uso de dosis bajas de aspirina en mujeres con factores de riesgo antes de las 16 semanas de gestación pues ha demostrado prevenir las complicaciones graves de la preeclampsia.

CONCLUSIONES

La utilidad de la aspirina en la prevención de la preeclampsia en mujeres de alto riesgo se explica por varias acciones relacionadas con los factores involucrados en la patogenia del trastorno y su eficacia en esta indicación ha sido demostrada por numerosos ensayos clínicos realizados en el mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grosser T, Smyth EM, Fitzgerald GA. Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. En: Brunton LM, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12^{na} ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012. p. 959.
2. Flores Beledo J, Armijo Simón JA, Mediavilla Martínez A. Farmacología humana. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. 6^{ta} ed. España: Elsevier Masson; 2014.
3. Souza EV, Torloni MR, Atallah AN, Dos Santos GMS, Kula L, Sass N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. Braz J Med Biol Res [Internet]. 2014 May [citado 7 Abr 2017];47(5):419-425. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075311/>
4. Smyth EM, Grosser T, Fitzgerald GA. Autacoides derivados de los lípidos: eicosanoides y factor activador de las plaquetas. En: Brunton LM, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012. p. 939.
5. World Health Organization. WHO recommendations for prevention, treatment of pre-eclampsia, and eclampsia. World Health Organization; 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335_eng.pdf;jsessionid=7487F6111E09CB3D02E97C3B95AF9318?sequence=1
6. Rodríguez Domínguez P, Báez Villa A, Domínguez Rodríguez JE. Uso de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2001 Oct [citado 7 Abr 2017];17(5):441-445. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252001000500006&lng=es

7. Herrera Murgueitio JA. Reducción de la mortalidad materna por preeclampsia mediante la aplicación de un modelo biopsicosocial en Colombia [tesis]. Madrid: Universidad de Alcalá; 2013. Disponible en: https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/20365/TESIS_HERRERA_MURGUETIO.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. Report No.: 14-05207-EF-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196392/>
9. August P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. [Internet]. 2014 [actualizado 27 Jun 2018; citado 7 Abr 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis>
10. Cunill López ME, Sanabria Negrín JG, González Pérez A. Dosis bajas de aspirina en la preeclampsia leve. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 1997 Jun [citado 7 Abr 2017];23(1):43-48. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X1997000100008&lng=es
11. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, Gigupere Y, Vainio M, Bakhti A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. Fetal Diagn Ther [Internet]. 2012 [citado 7 Abr 2017];31(3):141-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441437>
12. Björk Wilhelms D, Mirrasekhian E, Zajdel J, Kumar A, Engblom D. Cyclooxygenase isoform exchange blocks brain-mediated inflammatory symptoms. Plos One [Internet]. 2016 [citado 18 Nov 2016];11(11):[aprox. 8p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5115700/>
13. Souza EV, Torloni MR, Atallah AN, dos Santos GM, Kulay L, Nassif N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. Braz J Med Biol Res [Internet]. 2014 [citado 6 feb 2015];47(5):419-425. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075311/>
14. Huertas E. Aspectos preventivos de la preeclampsia. Rev Per Ginecol Obstet [Internet]. 2006 [citado 7 Abr 2017];52(4):226-228. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ginecologia/vol52_n4/pdf/A06V52N4.pdf
15. Karumanchi S, Lim KH, August P. Pathogenesis of preeclampsia [Internet]. 2014 [actualizado 27 Jun 2018; citado 7 Abr 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis>
16. Hou L, Zhu Y, Ma X, Li J, Zhang W. Serum protein microarray analysis of patients with preeclampsia. Mol Med Rep [Internet]. 2012 Jul [citado 7 Abr 2017];6(1):83-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22505006>
17. Katzung BG. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout. Basic & Clinical Pharmacology. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
18. Velásquez Berrio M, Gil-Villa AM, Cadavid Jaramillo AP. Lipoxinas inducidas por la aspirina: una alternativa para modular los procesos proinflamatorios en la preeclampsia. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2013 Jul-Sep [citado 10 feb 2015];39(3):[aprox. 13p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v39n3/gin09313.pdf>
19. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcou S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. Obstet Gynecol [Internet]. 2010 Aug [citado 10 Feb 2015];116(2 pt 1):402-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664402>
20. Roberge S, Sibai B, Mc Caw-Binns A, Bujold E. Low-dose aspirin in early gestation for prevention of preeclampsia and small-for-gestational-age neonates: meta-analysis of large randomized trials. Am J Perinatol [Internet]. 2016 Jul [citado 15 Sep 2016];33(8):781-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26906184>
21. Meher S, Alfirevic Z. Aspirin for pre-eclampsia: beware of subgroup meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2013 [citado 6 feb 2015];41:[aprox.7p.]. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.12470>
22. Schramm AM, Clowse ME. Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Lupus Pregnancy. Autoimmun Dis [Internet]. 2014 [citado 6 feb 2015];2014:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ad/2014/920467/>

23. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1999 Feb [citado 10 Feb 2015];180 (2 Pt 1):499-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9988826>
24. Cairo González VM, Suárez González JA, Escobar Blanco A, López Guerra RL, Marín Tápanes Y, Gutiérrez Machado M. Resultados del uso del ácido acetilsalicílico y los suplementos de calcio en la prevención de la preeclampsia. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2017 Jul-Sep [citado 10 Feb 2015];43(3):[aprox. 16p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/qin/v43n3/qin08317.pdf>
25. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC. Velázquez. *Farmacología básica y clínica*. 17th ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2005.
26. Hernández Pacheco JA, Espino y Sosa S, Estrada Altamirano A, Nares Torices MA, Ortega Casitillo VM, Mendoza Calderón SA, et al. Instrumentos de la Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la preeclampsia y eclampsia en el embarazo, parto y puerperio. *Perinatol Reprod Hum* [Internet]. 2013 Oct-Dic [citado 20 feb 2015];27(4):[aprox. 19 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000400009
27. Alcalá Lorente M, Navarro Rubio G. Prevención de la preeclampsia con aspirina. *Prog Obstet Ginecol* [Internet]. 2015 Oct [citado 25 Abr 2017];58(8). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-avance-prevencion-preeclampsia-con-aspirina-S0304501315001624>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 12-4-2018

Aprobado: 1-8-2018

Marleni Hernández Parets. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Carretera Acueducto y Circunvalación km 2½. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200
Teléfono: (53)42272022 marlenihp@infomed.sld.cu