

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Acido acetilsalicílico en la prevención del retardo del crecimiento intrauterino y preeclampsia

Dr. Jorge Andrés Robert Silva  
Profesor Auxiliar de Obstetricia y Ginecología  
Departamento de Obstetricia y Ginecología

Dr. Alfredo Hernández Avalos  
Departamento de Obstetricia y Ginecología

Los salicilatos fueron introducidos a la práctica clínica a fines del siglo XIX. Desde entonces, se han usado extensamente por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

El ácido acetilsalicílico (ASA) puede revertir el proceso patológico en enfermedades en que las alteraciones son producidas por un desbalance entre distintas prostaglandinas. Desde 1985, diversas publicaciones mencionan el uso de bajas dosis de ASA (60-150 mg/día) en la prevención de preeclampsia (PE), la recurrencia de retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y la mejoría del pronóstico perinatal en la pérdida fetal repetida asociada a estados inmunológicos alterados.

El ASA actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, que son metabolitos activos derivados del ácido araquidónico. El ácido araquidónico es liberado de los fosfolípidos de la membrana celular por acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, para luego ser convertido, por acción de la ciclooxigenasa, en prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), la cual actúa como precursora de varias prostaglandinas biológicamente activas (Figura 1).

La acción inhibitoria del ASA sobre la síntesis de prostaglandina G<sub>2</sub> y de sus metabolitos activos (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, prostaciclina y tromboxano) se produce por acetilación e inactivación irreversible de la ciclooxigenasa (Figura 2). El ASA se absorbe en el estómago y parte superior del intestino. Luego es hidrolizado por esterasas del intestino, del hígado y del plasma en ácido salicílico y una molécula de acetil, la cual es el componente activo que inhibe la ciclooxigenasa.

El ASA inhibe la ciclooxigenasa de las plaquetas y del endotelio vascular. Diversos estudios revelan que la ciclooxigenasa de las plaquetas es más sensible a la inhibición con bajas dosis de ASA que la ciclooxigenasa del endotelio.

El efecto de las dosis bajas de ASA (60-150 mg/día) es inhibir selectivamente las plaquetas (principales productoras de tromboxano, vasoconstrictor y factor agregante plaquetario) que pasan a través de la circulación del tubo digestivo, no permitiendo la oferta de moléculas de acetil a las células endoteliales (principales productoras de prostaciclina, vasodilatador y antiagregante plaquetario). De

esta manera, el uso de dosis bajas de ASA durante el embarazo altera el balance tromboxano/prostaciclina en favor de esta última, favoreciendo la vasodilatación y antiagregación de las plaquetas.

El balance de tromboxano/prostaciclina es un importante regulador de la circulación uteroplacentaria y umbilical. En embarazos complicados con preeclampsia, RCIU y síndrome de antifosfolípidos anticardiolipinas, el principal prostanóide involucrado es el tromboxano. El tratamiento con dosis bajas de ASA ha sido empleado para mejorar el pronóstico perinatal en mujeres con riesgo de estas condiciones patológicas, aumentando los niveles de prostaciclina en la circulación uteroplacentaria (Tabla 1).

### PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA

La preeclampsia se presenta en el 7%-10% de los embarazos y está asociada a vasoespasmo y a la activación del sistema hemostasia-coagulación. La activación de las plaquetas juega un papel importante en este proceso, con el resultado de un desbalance en la relación tromboxano/prostaciclina en favor del primero (Figura 3).

Distintos estudios aleatorios avalan el uso de bajas dosis de ASA (60-150 mg/día) en la prevención de preeclampsia. Las mujeres incluidas en estos estudios fueron seleccionadas sobre la base de la presencia de uno o más factores de riesgo para desarrollar dicha enfermedad (Tabla 2). Los resultados obtenidos han demostrado que en los grupos de embarazadas tratadas con ASA (60-150 mg/día) la preeclampsia tuvo una incidencia de un 0%-3% versus 8,9%-22,6% en los grupos controles (Tabla 3).

### PREVENCIÓN DEL RCIU

El RCIU es una importante causa de parto de pretérmino y es una de las principales causas de morbimortalidad perinatal. Varios estudios recientes sugieren que, al igual que lo observado en preeclampsia, dosis bajas de ASA previenen el RCIU y el parto de pretérmino en mujeres con riesgo.

Figura 1

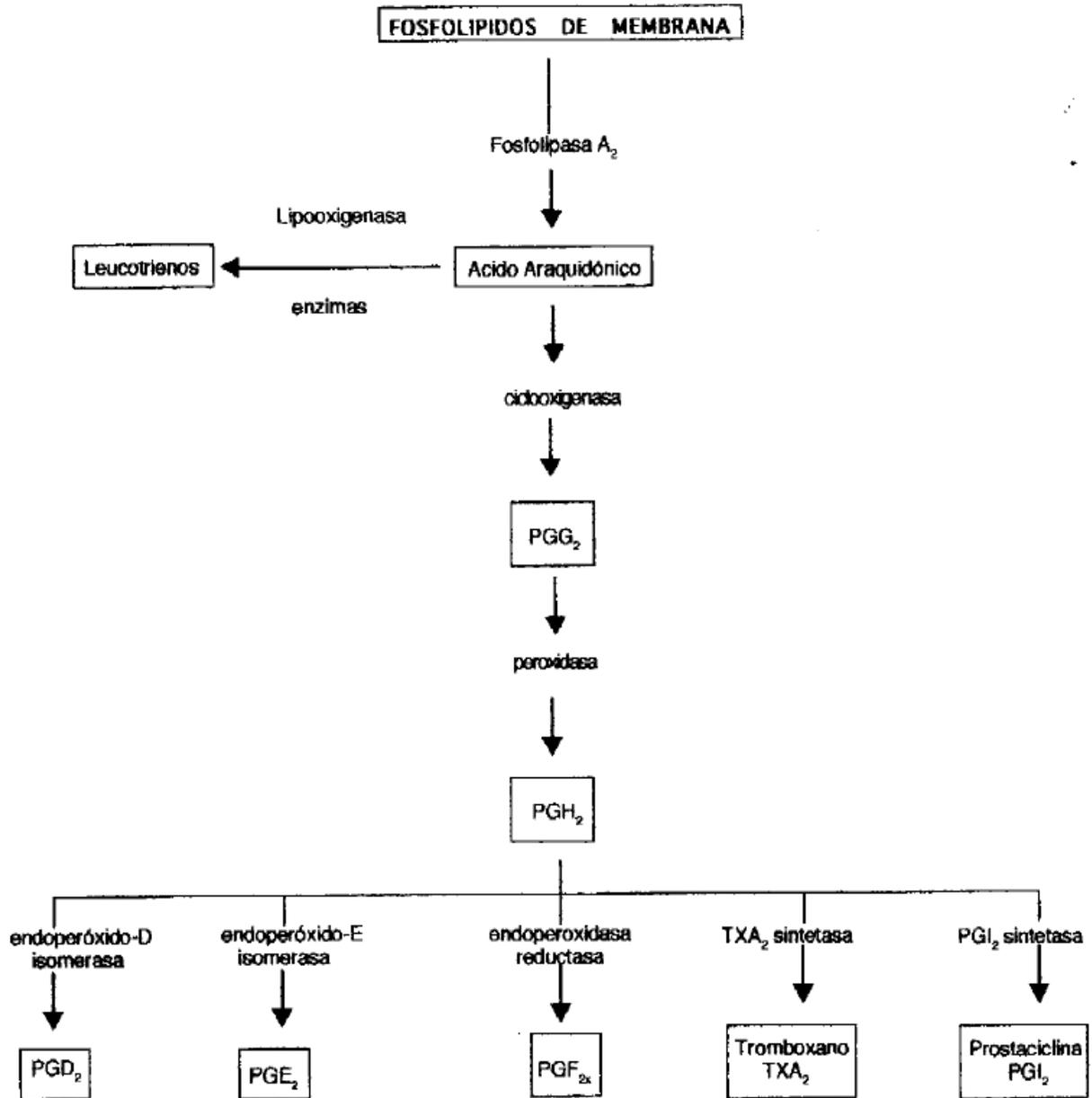


Figura 1. Síntesis de prostaglandinas.

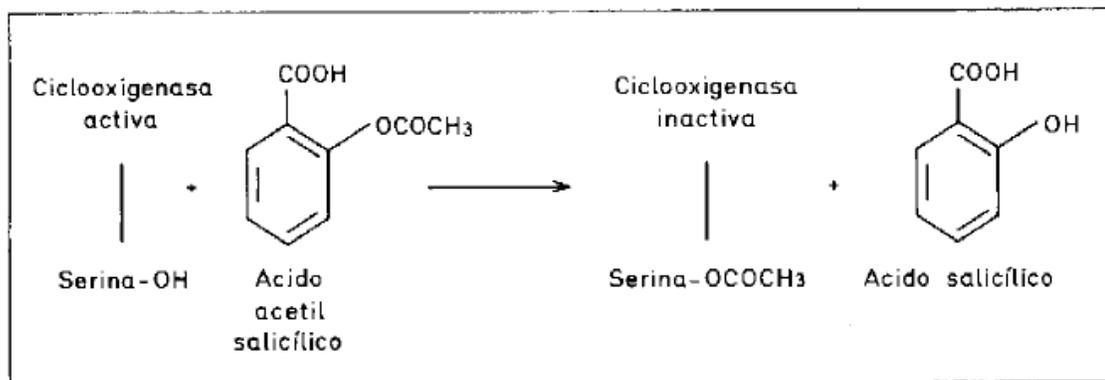


Figura 2. Acción molecular del ASA sobre la ciclooxigenasa.

TABLA 1

**USO CLÍNICO DE DOSIS BAJAS DE ASA EN EL EMBARAZO**

- Prevención de la preeclampsia
- Prevención del retardo de crecimiento intrauterino
- Estados asociados con pérdida fetal recurrente
  - anticuerpos anticardiolipina
  - anticuerpos anticoagulante lúpico
  - lupus eritematoso sistémico
- Estados con aumento de la agregación plaquetaria
  - tromboembolismo arterial
  - trombocitopenia idiopática
  - púrpura trombocitopénico trombótico

TABLA 2

**FACTORES USADOS PARA IDENTIFICAR MUJERES CON RIESGO DE PREECLAMPSIA**

- Preeclampsia en embarazo anterior
- Hipertensión arterial crónica/enfermedad renal
- Mal resultado perinatal en embarazo previo
  - pérdida fetal repetida
  - muerte fetal
  - retardo de crecimiento intrauterino
  - desprendimiento prematuro de placenta
- Aumento en la sensibilidad a angiotensina II a las 28 semanas
- Roll-over test positivo a las 28 semanas
- Doppler anormal de arterias uterinas entre las 18 y las 24 semanas de embarazo.

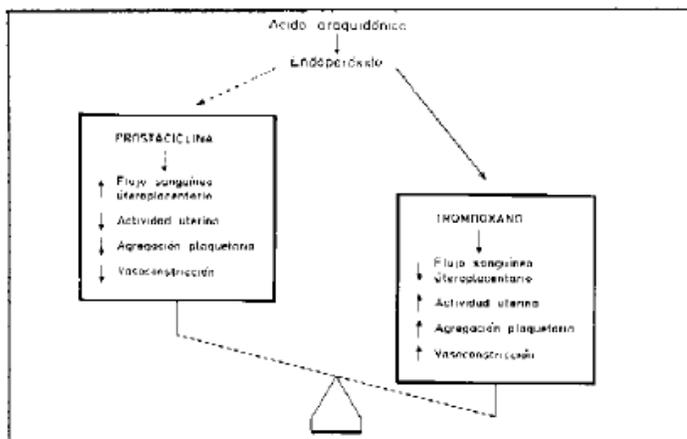


Figura 3. Desequilibrio del balance de prostaciclina/tromboxano en la preeclampsia y en el retardo de crecimiento intrauterino.

**TABLA 3**

**CARACTERÍSTICAS DE LOS TRABAJOS CLINICOS CON DOSIS BAJAS DE ASA EN LA PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA**

AUTOR	CRITERIO DE INCLUSION	CRITERIO DE EXCLUSION	DOSIS	Nº TRATADO	Nº CONTROL	CONCLUSION
Beaufils <i>et al.</i> (1985)	Historia de embarazo patológico y factores de riesgo vascular	Hipertensión secundaria/ enfermedad renal	ASA 150 mg/día más dipiridamol 300 mg/día desde el tercer mes hasta el parto	48	45	Reducción significativa en preeclampsia y RCIU con ASA
Wallenburg <i>et al.</i> (1986)	Primigestas normotensas con prueba positiva angiotensina II a las 28 semanas	Historia de enfermedad cardiovascular o hipertensión	ASA 60 mg/día desde las 26 semanas hasta el parto	23	23	Reducción significativa de preeclampsia con ASA
Benigni <i>et al.</i> (1989)	Antecedentes de embarazo patológico Hipertensión arterial crónica	Anticuerpos antifosfolípidos	ASA 60 mg/día desde las 12 semanas hasta el parto	17	16	Significativo aumento en la duración del embarazo y peso de nacimiento con ASA
Schiff <i>et al.</i> (1989)	Roll-over test positivo en mujeres con riesgo de preeclampsia	Historia de trombocitopenia o alteraciones de la coagulación o insuficiencia cardíaca Enfermedad renal/ pulmonar/hepática	ASA 100 mg/día desde el tercer trimestre	34	31	Reducción significativa de preeclampsia con ASA
Mc Parland <i>et al.</i> (1990)	Mujeres nulíparas con Doppler anormal en la circulación uteroplacentaria	Trastornos hemorrágicos Diabetes mellitus Lupus eritematoso sistémico	ASA 75 mg/día desde las 24 semanas hasta el parto	48	52	Reducción significativa en preeclampsia e hipertensión en embarazos menores de 37 semanas con ASA
Uzan <i>et al.</i> (1991)	Maia historia obstétrica	Embarazo gemelar Enfermedad renal Enfermedad cardiovascular Diabetes	ASA 150 mg/día más 225 mg de dipiridamol o ASA 150 mg/día desde las 15-18 semanas hasta el parto	156	73	Reducción significativa de preeclampsia y RCIU con ASA

ASA : Aspirina  
RCIU: Retardo de crecimiento intrauterino

En dichos estudios se han usado como factores de riesgo para RCIU el antecedente de RCIU en uno o dos embarazos previos asociados a infartos placentarios, alteración de flujo sanguíneo en arteria umbilical (Doppler con relación sistole/diástole mayor de 3) y el antecedente de muerte fetal o desprendimiento prematuro de placenta.

Los resultados demuestran una incidencia de RCIU de 13% y un mayor peso de nacimiento (aproximadamente 520 g) en las pacientes tratadas con ASA versus las controles, que presentan una incidencia de RCIU entre 42%-61% (Tabla 4).

**ESTADOS INMUNOLOGICOS ASOCIADOS CON PERDIDA FETAL**

Estudios recientes han demostrado que pacientes con anticuerpos anticardiolipinas o con anticoagulante lúpico tienen riesgo de pérdida fetal repetida, trombocitopenia y trombosis arterial o venosa.

Estos anticuerpos están presentes en pacientes con o sin lupus eritematoso sistémico. La pérdida fetal en estos casos es cercana a

**TABLA 4**

**TRABAJOS CLINICOS CON DOSIS BAJA DE ASPIRINA EN LA PREVENCION DEL RETARDO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

AUTOR	CRITERIO DE INCLUSION	CRITERIO DE EXCLUSION	DOSIS	Nº TRATADO	Nº CONTROL	CONCLUSION
Wallenburg & Rotmans (1987)	Historia de por lo menos dos embarazos previos con RCIU severo		1-1.6 mg/kg/día de ASA y 225 mg de dipiridamol diario desde las 16 semanas hasta el parto	24	24	Reducción en la incidencia de RCIU
Elder <i>et al.</i>	Historia de RCIU severo y/o hipertensión Lupus eritematoso sistémico		ASA 75 mg/día desde el primer o segundo trimestre hasta el parto	42	—	Notable mejoría en el pronóstico perinatal
Trudinger <i>et al.</i> (1988)	Doppler de arteria umbilical anormal entre las 28 y 36 semanas	Hipertensión severa	ASA 150 mg/día entre las 28 y 36 semanas hasta el parto	22	24	Significativo aumento en el peso de nacimiento
Trudinger <i>et al.</i> (1989)	Embarazo gemelar sin complicaciones desde las 28-30 semanas		ASA 100 mg/día hasta el parto	15	12	No hubo efecto en el peso de nacimiento

ASA : Aspirina

RCIU: Retardo de crecimiento intrauterino

90%. La asociación de dosis bajas de ASA (60-80 mg/día) más prednisona (20-80 mg/día) mejora el pronóstico perinatal, logrando partos de término en el 55%-88% de los embarazos.

**SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON BAJAS DOSIS DE ASA DURANTE EL EMBARAZO**

Diversos estudios describen la asociación entre la administración de ASA en el embarazo y efectos adversos en la madre, feto y recién nacido. La mayoría de estos efectos son debidos a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con dosis farmacológicas de ASA (Tabla 5). Sin embargo, los resultados del proyecto colaborativo perinatal, que incluye la evaluación de 50.282 embarazos, no encontró diferencias en malformaciones congénitas, muerte perinatal y peso de nacimiento entre madres expuestas al medicamento y el

grupo control. Más recientemente, estudios realizados en más de 500 embarazadas no han demostrado efectos adversos maternos ni neonatales.

**RESUMEN**

Las evidencias preliminares de que el uso de ASA en dosis bajas mejora el pronóstico perinatal en embarazadas de alto riesgo (preeclampsia, RCIU y síndrome de antifosfolípidos), representan resultados promisorios para el control de estas condiciones patológicas. Sin embargo, sus indicaciones más definitivas deberán ser definidas en un estudio colaborativo sobre el tema que en la actualidad se desarrolla en trece países. Mientras tanto, la decisión de adoptar este tratamiento en pacientes de riesgo debe ser motivo de una evaluación cuidadosa de cada caso.

**TABLA 5**

**EFFECTOS ADVERSOS POTENCIALES  
ASOCIADOS AL USO CRONICO DE ASA DURANTE  
EL EMBARAZO**

**MATERNOS**

- \*Embarazo prolongado
- \*Alteraciones hemorragíparas
  - hemorragia anteparto
  - hemorragia postparto
  - anemia

**FETALES**

- \* Defectos congénitos
  - talipes
  - defectos cardiacos
  - estenosis aórtica
  - coartación de la aorta
  - síndrome corazón izquierdo hipoplásico
  - cíclopes
- \*Cierre del ductus
- \*Oligoamnios
- \*Inhibición de la agregación plaquetaria

**NEONATALES**

- \*Trastornos hemorragíparos neonatales
  - cefalohematoma
  - púrpura del recién nacido
  - hemorragia subconjuntival
- \* Hemorragia intraventricular
- \* Hipertensión pulmonar persistente

**REFERENCIAS ESCOGIDAS**

1. Walsh S. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 152:335-350.
2. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988; 71:122-137.
3. Barton JR, Sibai BM. Low-dose aspirin to improve pennatal outcome. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:251-261.
4. Wallenburg HCS, Dekker A, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986; 1:1-3.
5. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med*. 1989; 321:351-356.
6. Beaufils M, Donsimoni R, Uzan S, Colau JC. Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985; 1:840-842.
7. Uzan S, Beaufils M, Breart G et al. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991; 337:1427-1431.
8. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: Rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:214-227.