

# Aspirina, calcio y prevención de preeclampsia

*Drs. Carlos Briceño-Pérez\*, Liliana Briceño-Sanabria\*\**

*\* Departamento de Obstetricia y Ginecología. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. \*\* Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.*

## INTRODUCCIÓN

Si bien la preeclampsia ocurre en 3 %-8 % de los embarazos, cursa con lesiones a la madre y al feto, y por tanto, es responsable de una elevada cifra de complicaciones (como parto pretérmino, restricción del crecimiento fetal) y muertes perinatales (casi 15 %). Las madres con preeclampsia están expuestas al desarrollo de complicaciones potencialmente letales (como desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda) y a muertes maternas (15-20% en los países desarrollados) (1-5). A lo largo del mundo, la preeclampsia-eclampsia causa más de 50 000 muertes al año. La preeclampsia es una enfermedad multifactorial, de causa desconocida, irreversible, afecta a múltiples órganos y su tratamiento definitivo es el parto (1-3). En la práctica clínica se ha tratado de reducir esta morbi-mortalidad, y para ello es necesario instalar medidas preventivas a tiempo. Durante numerosos años se han realizado incontables esfuerzos para prevenirla. Y, ¿Cuál es la situación en el presente? ¿Es prevenible la preeclampsia? Esta revisión clínica tiene como objetivo analizar la más reciente y mejor evidencia sobre el tema.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline/PubMed, Registro de revisiones sistemáticas Cochrane y Registro central de pruebas controladas Cochrane; entre enero 2000-diciembre 2008. Para obtener una lista de artículos, se asoció el término "preeclampsia" con los términos "prevención", "calcio", "aspirina", y "antiplaquetarios". Además, se agregaron artículos adicionales, obtenidos de la revisión manual de algunas publicaciones relevantes de Obstetricia y Ginecología.

Se incluyeron evidencias de nivel I que evaluaron la efectividad de aspirina y calcio en mujeres con factores

de riesgo de preeclampsia y reportaron resultados clínicos maternos o perinatales relevantes, durante el período estudiado. El resultado principal fue la evaluación del riesgo de preeclampsia y los resultados secundarios fueron la evaluación del riesgo de otras complicaciones y mortalidad materna y perinatal. Los trabajos se seleccionaron en dos pasos. Primero se escrutaron los títulos y resúmenes, y cuando se creía que cumplía los criterios de inclusión, se obtuvo el texto completo para evaluación más detallada. Y segundo, luego de examinar el manuscrito completo, se vigiló la calidad metodológica y el diseño del estudio y se decidió si verdaderamente cumplía con los criterios de inclusión o exclusión. Ocho revisiones sistemáticas y una prueba controlada y al azar cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1).

Se excluyeron los estudios que no evaluaron la efectividad de aspirina y calcio en pacientes con riesgo de preeclampsia, los que no reportaron resultados clínicos maternos o perinatales relevantes, los de nivel II y III y los anteriores al año 2000.

## TIPOS DE PREVENCIÓN

Puede haber 3 tipos de prevención: primaria, secundaria y terciaria. En la prevención primaria hay que evitar que ocurra una enfermedad. En la secundaria hay que romper el proceso de la enfermedad antes que aparezca clínicamente. Y en la terciaria, una vez aparecida la enfermedad, se previenen sus complicaciones (más o menos, sinónimo de tratamiento) (1,6).

## PREVENCIÓN PRIMARIA EN PREECLAMPSIA

Durante la atención preconcepcional es necesario identificar la mujer con riesgo de preeclampsia y manipular los factores susceptibles de modificación, ya que ello puede permitir la prevención primaria y disminuir la frecuencia de esta enfermedad (6-8).

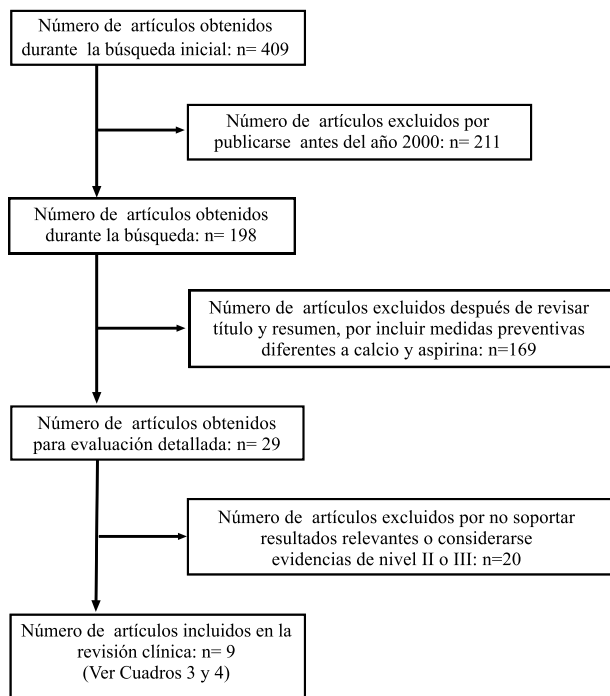


Figura 1. Proceso de selección de estudios para la revisión clínica de aspirina y calcio para la prevención de preeclampsia.

En este sentido, se han mencionado algunos factores de riesgo preconcepcional para preeclampsia que se han clasificado en 5 grupos (Cuadro 1) (6), y se han reportado los porcentajes de riesgo para algunos de ellos (Cuadro 2) (7,8). Como ejemplo de modificación de estos factores puede señalarse en cada grupo los siguientes: utilización de anticoncepción con métodos que no sean de barrera, separar el intervalo entre embarazos, control de enfermedades subyacentes, eliminar el tabaquismo y tratar adecuadamente las infecciones urinarias.

En un esfuerzo para la detección temprana de estos factores de riesgo en la comunidad, en el Reino Unido Milne y col. (9) desarrollaron una Guía de Preeclampsia para la Comunidad (Preeclampsia Community Guideline o PRECOG). Esta guía proporciona información para la vigilancia de riesgos basada en evidencias, con criterios para referencia temprana a especialistas y un catálogo de 2 secciones (monitoreo de las mujeres en la comunidad después de las 20 semanas de embarazo y criterios de referencia para cuidados especiales); y es apoyada por 4 importantes instituciones obstétricas de ese país (Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos, Colegio

Cuadro 1.

Factores de riesgo preconcepcional para preeclampsia

| Tipo                          | Factores de riesgo   |
|-------------------------------|--|
| Relacionados con los cónyuges | Nuliparidad/primipaternidad, exposición materna limitada al esperma de su pareja, embarazo en adolescentes, inseminaciones con donantes, pareja que compartió un embarazo con preeclampsia en otra mujer.  |
| Materno-específicos           | Historia de preeclampsia anterior, edad avanzada, intervalo corto entre embarazos.   |
| Historia familiar             | Pacientes que requieren donación de oocitos, enfermedades subyacentes como hipertensión arterial crónica, enfermedades renales, obesidad, insulinoresistencia, bajo peso materno al nacer, diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 1, resistencia a la proteína C activada o factor V de Leyden, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos, hiperhomocisteinemia. |
| Exógenos                      | Tabaquismo, estrés, trastornos psicosociales relacionados al trabajo.  |
| Asociados al embarazo         | Embarazos múltiples, infecciones urinarias, malformaciones congénitas estructurales, hidrops fetal, enfermedad trofoblástica y anomalías cromosómicas como la trisomía 13 y las triploidías.   |

Cuadro 2

Porcentajes de riesgo reportados para preeclampsia (7,8).

| Factores de riesgo   | Riesgo Reportado(%) |
|--|---------------------|
| Hipertensión crónica/enfermedad renal  | 15–40               |
| Diabetes mellitus pregestacional   | 10–35               |
| Obesidad/insulinoresistencia   | 10–15               |
| Enfermedades del tejido conectivo (lupus, artritis reumatoide)   | 10–20               |
| Trombofilias (congénitas o adquiridas)   | 10–40               |
| Edad mayor de 40 años  | 10–20               |
| Exposición materna limitada al esperma (inseminaciones con donantes, donación de oocitos)                                | 10–35               |
| Historia familiar de preeclampsia/ enfermedad cardiovascular   | 10–15               |
| Pareja que compartió un embarazo con preeclampsia en otra mujer  | 2 veces mayor       |
| Madre que al nacer fue pequeña para su edad de gestación   | 1,5 veces mayor     |
| Resultados adversos en un embarazo previo (restricción del crecimiento fetal, desprendimiento de placenta, muerte fetal) | 2-3 veces mayor     |

Real de Parteras, Colegio Real de Practicantes Generales y Asociación Nacional de Partos).

Actualmente la anticoncepción es la única manera de evitar el embarazo y por tanto, que ocurra la preeclampsia (1,6). Los métodos de barrera evitan el contacto de los antígenos seminales paternos con los tejidos maternos, e impiden la desensibilización de la futura madre, por lo que, si se desea prevenir preeclampsia, deben evitarse; y en su lugar, utilizar otras medidas anticonceptivas.

#### **PREVENCIÓN SECUNDARIA EN PREECLAMPSIA**

El proceso de identificación de la paciente de riesgo es barato, puede ser hecho hasta en niveles primarios y durante la atención prenatal asume importancia significativa, ya que se pueden aplicar medidas de prevención secundaria (1,6,8,10).

Para que sea posible la prevención secundaria se deben cumplir 3 requisitos: conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, disponibilidad de métodos de detección precoz y medios de intervención y corrección de los cambios fisiopatológicos (1,6). En el caso de la preeclampsia no se conocen los mecanismos fisiopatológicos y no se cuenta con un buen método de predicción, por lo que, hasta la fecha, todas las estrategias de prevención secundaria se han basado en los mecanismos fisiopatológicos conocidos.

Estas estrategias incluyen cambios en el estilo de vida, medidas dietético-nutricionales y drogas (1,6,10).

Entre las medidas dietético-nutricionales, en poblaciones con bajo consumo, el suplemento de por lo menos 1,5 g de calcio diarios previene la preeclampsia. Y en cuanto a las drogas, la administración de aspirina a bajas dosis en pacientes con alto riesgo, reduce tanto la preeclampsia como sus complicaciones.

Otra medida dietético-nutricional en la que se han cifrado grandes esperanzas para prevenir la preeclampsia, es la utilización de antioxidantes (sobre todo vitaminas C y E), pero la evidencia reciente de nivel I señala que no previenen la preeclampsia en mujeres con riesgo y, al contrario, aumentan el número de neonatos con bajo peso al nacer (1,7,11-15). Actualmente se encuentran en progreso cinco grandes estudios colaborativos, para evaluar los efectos de los antioxidantes en la prevención de preeclampsia (7).

A continuación se analizarán el suplemento de calcio y la administración de aspirina.

#### **CALCIO**

Desde 1980 se ha recomendado la prevención secundaria de la preeclampsia con calcio y las

evidencias indican que la incidencia de preeclampsia es inversamente proporcional al consumo de calcio (16). Como posible modo de acción, se ha señalado reducción de la liberación paratiroidea e intracelular de calcio, disminuyendo con ello la contractilidad del músculo liso. Así se podría evitar el trabajo de parto y parto pretérmino, y tener también un efecto indirecto en la función del músculo liso, al aumentar los niveles de magnesio (16). El suplemento con calcio es atractivo pues es una intervención potencialmente efectiva, de precio relativamente accesible, fácil de conseguir, segura para la madre y el niño, que posiblemente protege contra el riesgo de hipertensión en la infancia (16). Pero ha habido cierta resistencia a su uso, debido a que en 1997 el estudio más grande (4 589 pacientes) no encontró evidencia convincente de su efectividad, en poblaciones con consumo normal de calcio (17). Recientemente, tres importantes evidencias de nivel I, una prueba controlada y al azar (11) y dos revisiones sistemáticas (18,19), han demostrado beneficios del suplemento de calcio en poblaciones de bajo consumo (<600 mg/d) (11) de calcio (Cuadro 3): el suplemento de calcio demostró una reducción de la preeclampsia, en general del 52 %, que fue más evidente en las mujeres de alto riesgo (78 %-88 %) y en las de bajo consumo de calcio (64 %). En el grupo que recibió suplemento de calcio, también hubo reducción estadísticamente significativa de hipertensión severa de la gestación (29 %-30 %). En las mujeres que recibieron suplementos de calcio también se redujeron otras complicaciones maternas como el índice de complicaciones severas de la preeclampsia (RR 0,76; IC 95 % 0,66-0,89; P = 0,04), el índice de morbilidad y mortalidad materna severa (RR 0,80; IC 95 % 0,70-0,91), eclampsia (RR 0,68; IC 95 % 0,48-0,97) y mortalidad materna (RR 0,80; IC 95 % 0,65-0,97). Una prueba (18) reportó beneficios del suplemento de calcio sobre algunos resultados perinatales como el índice de mortalidad neonatal (RR 0,70; IC 95 % 0,56-0,88) y la tasa de mortalidad neonatal (RR 0,70; IC 95 % 0,56-0,88). Los autores de estos tres estudios concluyeron que la reducción de la preeclampsia, la morbilidad severa y la mortalidad materna, soportan el uso de suplemento de calcio durante el embarazo, particularmente en mujeres con bajo consumo (16,18,19).

#### **ASPIRINA**

La aspirina a bajas dosis (<75 mg diarios) se ha usado desde 1986, para prevenir la preeclampsia. El fundamento es que, a través de la inhibición de la ciclo-oxigenasa, la aspirina inhibe la síntesis

## ASPIRINA, CALCIO Y PREECLAMPSIA

Cuadro 3

Estudios con suplemento de calcio y riesgo de preeclampsia (1).

| Estudio   | Métodos   | Población   | Riesgo de preeclampsia  |
|---|---|---|---|
| Villar y col (18).<br>Ginebra, Suiza (OMS).<br>Marzo 2006 | PCA,<br>Multicéntrica:<br>1,5 g/d calcio<br>(n: 4 157)<br>Placebo<br>(n: 4 168) | Consumo bajo de calcio<br>(<600 mg/d)                           | Pequeña reducción estadísticamente no significativa en PE (4,1 % vs 4,5 %; RR 0,91; IC 95 % 0,69-1,19), evidente a las 35 semanas de gestación (1,2 % vs 2,8 %; P = 0,04). La HGS fue significativamente más baja en el grupo con calcio (RR 0,71; IC 95 % 0,61-0,82).  |
| Hofmeyr y col (16).<br>Oxford, RU.<br>Julio 2006          | RS (12 PCA,<br>15 206 mujeres)<br>Al menos 1 g/d calcio<br>vs placebo           | Consumo bajo o normal de<br>calcio, alto o bajo riesgo<br>de PE | Hubo reducción del riesgo de HTA (RR 0,70; IC 95% 0,57-0,86), mayor en mujeres de alto riesgo (RR 0,47; IC 95 % 0,22-0,97). También hubo reducción del riesgo de PE (RR 0,48; IC 95 % 0,33-0,69), mayor en mujeres de alto riesgo (RR 0,22; IC 95 % 0,12-0,42) y en las de bajo consumo de calcio (RR 0,36; IC 95 % 0,18-0,70). |
| Hofmeyr y col (19).<br>Oxford, RU.<br>Agosto 2007         | RS (12 PCA,<br>15 528 mujeres)<br>Al menos 1 g/d calcio<br>vs placebo           | Consumo bajo o normal de<br>calcio, alto o bajo riesgo<br>de PE | Hubo reducción del riesgo de HTA (RR 0,70; IC 95 % 0,57-0,86) y de PE (RR 0,48; IC 95 % 0,33-0,69), mayor en mujeres de alto riesgo (RR 0,12; IC 95 % 0,12-0,42) y en las de bajo consumo de calcio (RR 0,36; IC 95 % 0,18-0,70).   |

OMS: Organización Mundial de la Salud PCA: Prueba controlada y al azar PE: Preeclampsia RR: Riesgo relativo IC 95%: Intervalo de confianza de 95% HGS: Hipertensión gestacional severa RU: Reino Unido RS: Revisión sistemática

de tromboxano A<sub>2</sub> plaquetario, con efecto mínimo sobre la prostaciclina; alterando el balance a favor de la prostaciclina, y previniendo el desarrollo de preeclampsia (4). La aspirina también inhibe la ciclo-oxigenasa endotelial, pero el endotelio resintetiza nueva ciclo-oxigenasa, al remover la aspirina del medio ambiente (6). La ingesta de bajas dosis de aspirina causa altas concentraciones en la circulación portal, que inhiben de manera selectiva la ciclo-oxigenasa de las plaquetas que pasan por los capilares intestinales; mientras que las concentraciones en la circulación periférica permanecen muy bajas para inhibir la ciclo-oxigenasa endotelial (6). La aspirina es el agente antiplaquetario más utilizado. Algunas evidencias recientes de nivel I (seis revisiones sistemáticas) han encontrado beneficios leves-moderados con el uso de bajas dosis de aspirina para prevención de la preeclampsia en pacientes con riesgo alto de preeclampsia (Cuadro 4) (10,20-24). Estos seis estudios destacan que la aspirina a bajas dosis, tiene un leve-moderado (10-27%) beneficio para reducir el riesgo de preeclampsia (10,20-24). Esta reducción fue mayor (51%) en las que recibieron altas dosis de aspirina. En el grupo de mujeres que recibieron aspirina a bajas dosis también hubo reducción del 10 % del número de embarazos con resultados adversos

severos (RR 0,90; IC 95 % 0,85-0,96). Además, en este mismo grupo, hubo reducciones importantes de algunos resultados perinatales como disminución del 7 %-14 % del riesgo de parto pretérmino (10,20-22, 24) y del 8 % de neonatos pequeños para la edad de gestación (10,22); con incremento de 215 g en el peso al nacer (21) y reducción del 16 %-21 % de la mortalidad perinatal (10,21,22). Asimismo, la aspirina a bajas dosis no se asoció con incremento en la posibilidad de problemas de hemorragia de la madre o el recién nacido. Dada la importancia de estos resultados, la seguridad durante el embarazo y el bajo costo de la aspirina, los autores de estas cinco evidencias de nivel I recomiendan que, a pesar de que el número a tratar para evitar un caso de preeclampsia es considerado todavía alto (NNT: 69), la aspirina a bajas dosis debe ofrecérsele a mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia.

### DISCUSIÓN

Durante numerosos años se han realizado incontables esfuerzos para prevenir la preeclampsia y sus prominentes efectos sobre la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. La prevención primaria no es posible debido a que no se conoce

Cuadro 4

Estudios con aspirina y riesgo de preeclampsia (1).

| Estudio   | Métodos  | Población                | Riesgo de preeclampsia   |
|---|--|--------------------------|--|
| Knight y col (20).<br>Oxford, RU.<br>Febrero 2000.        | RS: 42 PCA, 30.563 mujeres.<br>Aspirina vs placebo o sin tratamiento                                   | Alto o bajo riesgo de PE | Hubo una reducción de 15% en el riesgo de PE asociado con el uso de aspirina (RR 0,85; IC 95% 0,78-0,92).  |
| Coomarasamy y col (21).<br>Birmingham, RU.<br>Junio 2003. | RS: 14 PCA, 12.416 mujeres.<br>Aspirina vs placebo o sin tratamiento                                   | Alto o bajo riesgo de PE | La terapia con aspirina demostró reducción significativa de la PE (RR 0,86; IC 95% 0,76-0,96).   |
| Duley y col (22).<br>Oxford, RU.<br>Julio 2003.           | RS: 51 PCA, 36.500 mujeres.<br>Antiplaquetarios (principalmente aspirina) vs placebo o sin tratamiento | Alto o bajo riesgo de PE | En las mujeres que usaron antiplaquetarios hubo una reducción de 19% en el riesgo de PE (RR 0,81; IC 95% 0,75-0,88; NNT 69: 51-109).   |
| Ruano y col (23).<br>Sao Paolo, Brasil.<br>Octubre 2005.  | RS: 22 PCA, 33.598 mujeres.<br>Aspirina vs placebo   | Alto o bajo riesgo de PE | La incidencia de PE fue 3,75% en el grupo de bajo riesgo, 9,01% en el de alto riesgo y 6,40 % en general. En grupo de bajo riesgo la aspirina a bajas dosis no hubo efecto estadísticamente significativo en la incidencia de PE (RR 0,95; IC 95% 0,81-1,11), pero en el de alto riesgo hubo un 13% de efecto beneficioso (RR 0,87; IC 95% 0,79-0,96). |
| Duley y col (10).<br>Oxford, RU.<br>Febrero 2006.         | RS: 28 RS, Aspirina vs placebo o sin tratamiento   | Alto o bajo riesgo de PE | Los mismos resultados de la revisión previa (20).  |
| Askie y col (24).<br>Sidney, Australia.<br>Mayo 2007.     | RS: 31 RS, 32.217 mujeres Antiplaquetarios (principalmente aspirina) vs placebo o sin tratamiento      | Alto o bajo riesgo de PE | Los antiplaquetarios se asociaron con una reducción significativa del 10% del riesgo de PE (RR 0,90; IC 95% 0,84-0,97).  |

RU: Reino Unido RS: Revisión sistemática PCA: Prueba controlada y al azar PE: Preeclampsia RR: Riesgo relativo IC 95%: Intervalo de confianza de 95% NNT: Número necesario a tratar

la causa de la preeclampsia, pero en etapa preconcepcional, el uso de métodos anticonceptivos que no sean de barrera, es la única medida efectiva para disminuir su frecuencia. Durante esta época, también es necesario, diagnosticar y modificar algunos factores de riesgo (una medida barata, que se puede realizar hasta en los centros de atención primaria y permite aplicar medidas de prevención secundaria) (1,6,8-10). Esto es de importancia crítica en el mundo en desarrollo, donde la preeclampsia es más prevalente y no se dispone de recursos para tratamientos caros e investigaciones sofisticadas (1,19).

Las evidencias recientes de nivel I (1,11,16,18,19) indican que la prevención secundaria con suplementos de por lo menos 1,5 g de calcio a pacientes de alto riesgo de desarrollar preeclampsia o con bajo consumo

de calcio, reduce a la mitad el riesgo de preeclampsia (Cuadro 3). También producen reducciones más modestas del riesgo de hipertensión gestacional, de morbilidad severa y mortalidad materna, y no hay efectos claros sobre otros resultados maternos o perinatales (1,11,16,18,19). Por otra parte, las evidencias recientes de nivel I también demuestran que la administración de dosis bajas de aspirina a mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, tiene efecto leve-moderado en la reducción del número de resultados clínicamente relevantes, incluyendo preeclampsia y mortalidad perinatal (1,10,11,20-24) (Cuadro 4). El debate sobre la administración de dosis bajas de aspirina ha sido propiciado por una revisión reciente de la Biblioteca Cochrane (22) que demostró una reducción estadísticamente significativa

en la preeclampsia, pero concluyó que la validez clínica de este hallazgo era cuestionable, pues “como la reducción del riesgo era leve-moderada, un número relativamente grande de mujeres necesita ser tratadas para prevenir un sólo resultado adverso”. Contra esto se ha afirmado que puede ser probable, debido a que los estudios mezclaron mujeres de alto riesgo (que se benefician del tratamiento con aspirina) con las de bajo riesgo. En las mujeres de alto riesgo, el riesgo basal esperado de preeclampsia y de complicaciones asociadas, es más alto; lo que resulta en mayores beneficios absolutos (menor número necesario a tratar) de la terapia con aspirina (22). Los estudios revisados no muestran evidencia de peligro del tratamiento con aspirina (1,10,20-24). Por tanto, basándose en los presentes hallazgos y en la seguridad de la aspirina, parece razonable recomendar dosis bajas de aspirina a mujeres con riesgo alto de preeclampsia, particularmente a las que tienen múltiples factores de riesgo (1,10,20-24). Entre las pacientes que pueden beneficiarse se incluyen mujeres con preeclampsia severa previa o preeclampsia de inicio temprano previa, hipertensión crónica, diabetes severa y enfermedad renal moderada o severa (1,21). Aun estos beneficios leves-moderados pueden valer la pena, y la administración de dosis bajas de aspirina durante el embarazo a pacientes con alto riesgo de preeclampsia, puede ser muy valiosa (1,21). Cualquier esfuerzo para disminuir la morbilidad o mortalidad materna o perinatal causada por la preeclampsia, debe ser tomado en cuenta, sobre todo en los países en desarrollo (1,19,25). Rouse (25) señala que si la incidencia de preeclampsia en EE.UU pudiese ser reducida un 10 % (de 4 % a 3,6 %), hubiese 16 000 casos menos de preeclampsia por año, y que en el mundo en desarrollo, donde puede ocurrir hasta un 99 % de muertes maternas por enfermedad hipertensiva, los beneficios serían profundos. Finalmente afirma que la aspirina es barata, segura y efectiva, por lo que su uso amplio no requiere más justificación.

#### **IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Las reducciones de la preeclampsia (Cuadro 3), de la morbilidad severa y de la mortalidad materna, soportan el uso de suplemento de calcio durante el embarazo en mujeres con bajo consumo dietético (1,16,18,19). Para mujeres con adecuado consumo dietético, la evidencia del beneficio del suplemento de calcio no es concluyente (1,14).

En general, la administración de aspirina a mujeres con alto riesgo, reduce en 10 %-27 % el riesgo de desarrollar preeclampsia (1,7,10,11,20-25) (Cuadro

4). Como promedio, por cada 69 mujeres tratadas, se previene un caso de preeclampsia. Hay también reducciones menores o moderadas en el riesgo de parto pretérmino (7 %-14 %), de neonatos pequeños para la edad de gestación (8 %) y de muertes fetales o neonatales (16 %-21 %) (1,10,20-24). Como las reducciones en los riesgos son leves-moderadas, se necesita tratar un número relativamente grande de mujeres, para prevenir un solo resultado adverso. Los efectos adversos en general parecen ser bajos, pero puede ser difícil confiar en los reportes, especialmente cuando se usaron dosis altas de aspirina. La mayoría de la evidencia se relaciona con dosis bajas de aspirina, la cual es el agente antiplaquetario que se debe usar en la práctica para prevenir la preeclampsia. Hasta que esté disponible mayor información sobre su seguridad, en la práctica clínica no se debe recomendar dosis mayores de aspirina o iniciarla antes de las 12 semanas de embarazo. La evidencia debe ser resumida y entregada a las mujeres con riesgo de preeclampsia. La decisión de tomar o no aspirina durante el embarazo debe ser tomada en la consulta, entre la paciente y su médico (21). 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), y quizás el uso de dosis mayores, sea seguro. Aún así, la estrategia de tratar las de alto riesgo, tiene el límite que el mayor número de casos usualmente ocurre en las de bajo riesgo, que no serían cubiertas por la terapia con aspirina (26). Sin embargo, desde al punto de vista de salud pública, aun estos beneficios leves-moderados valen la pena, y si se usan ampliamente, las bajas dosis de aspirina pueden tener valor (1,10,20-26). Cualquier intervención que prevenga esta enfermedad y/o sus complicaciones es de valor inestimable (1,19,21,25).

#### **INVESTIGACIÓN FUTURA**

Se necesita investigación en las siguientes áreas (10,19):

- Precisar si el suplemento de calcio para mujeres con bajo consumo, vía modificaciones dietéticas, tiene los mismos beneficios que la administración de tabletas.
- Demostrar que el suplemento de calcio durante el embarazo no tiene efectos adversos sobre los niños expuestos.
- Verificar si el calcio reduce la tensión arterial durante la infancia.
- Verificar si hay grupos particulares de mujeres alto riesgo que pueden obtener mejores beneficios de

- las dosis bajas de aspirina.
- Verificar si iniciar las dosis bajas de aspirina antes de las 12 semanas de embarazo tiene beneficios adicionales sin incrementar los efectos adversos.
- Verificar si dosis mayores de aspirina (>75 mg diarios) son más efectivas.
- Continuar desarrollando otros agentes o intervenciones para prevenir la preeclampsia.

## REFERENCIAS

1. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:138-155.
2. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L. Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia leve: manejo expectante ¿hospitalario o ambulatorio? *Ginecol Obstet Méx*. 2006;74:537-545.
3. Briceño C, Briceño L. Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia severa: ¿manejo agresivo o expectante? *Ginecol Obstet Méx*. 2007;75: 95-103.
4. Sibai B, Dekker G, Kucfermenc M. Preeclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-799.
5. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
6. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet*. 2001;357:209-215.
7. Barton J, Sibai B. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008;112: 359-372.
8. Sibai B, Reece E. Identify patients at risk early. *Ob Gyn News*. 2008;43:8-9.
9. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The preeclampsia community guideline (PRECOG): How to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005; 330: 576-580.
10. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of preeclampsia. *BMJ*. 2006;332:463-468.
11. Lindheimer M, Taler S, Cunningham G. Hypertension in pregnancy. American Society of Hypertension Position. *J Am Soc Hypert*. 2008;2(6):484-94.
12. Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIPtrial): randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2006; 367:1145-54.
13. Rumbold A, Crowther C, Haslam R, Dekker G, Robinson J. Vitamins C and E and the risk of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*. 2006;354:1796-1806.
14. Polyzos N, Mauri D, Tsappi M, Tzioras S, Kamposioras K, Cotinovic I, et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 202-06.
15. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, thi Nhu Ngoc N, et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for preeclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *Br J Obstet Gynaecol*. 2009;116:780-788.
16. Hofmeyr G, Atallah A, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. 2009. Oxford: Update Software.
17. Levine R, Hauth J, Curet L. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*. 1997;337:69-76.
18. Villar J, Andel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali M, Zavaleta N, et al. World Health Organisation randomised trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:639-649.
19. Hofmeyr G, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of preeclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *Br J Obstet Gynaecol*, 2007;114:933-943.
20. Knight M, Duley L, Henderson-Smart D, King J. Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. 2009. Oxford: Update Software.
21. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan K. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1319-1332.
22. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. 2009. Oxford: Update Software.
23. Ruano R, Fontes R, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low dose aspirin: a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics (Sao Paulo)* 2005;60:407-14.
24. Askie L, Duley L, Henderson-Smart D, Steward L, on behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791-98.
25. Rouse D. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62:697-699.
26. Villar J, Abalos E, Nardin J, Merialdi M, Carroli G. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Semin Nephrol*. 2004;24:607-615.

Correspondencia a: Dr. Carlos Briceño-Pérez  
[cabripe@hotmail.com](mailto:cabripe@hotmail.com); [cabriceno@cantv.net](mailto:cabriceno@cantv.net)