



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**“ROL DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN  
DE CRECIMIENTO UTERINO, DURANTE EL EMBARAZO”**

Requisito previo para optar por el título de Médico:

**Modalidad:** Artículo Científico

**Autor:** Freire Bayas Bryan Javier

**Tutor:** Gavilanes Sáenz Víctor Patricio

Ambato-Ecuador

Junio 2023

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En calidad de tutor del artículo científico sobre el tema: **“ROL DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO UTERINO, DURANTE EL EMBARAZO”**

desarrollado por Freire Bayas Bryan Javier, estudiante de la carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Junio 2023

EL TUTOR

.....

Dr. Esp. Gavilanes Saenz Victor Patricio

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión **“ROL DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO UTERINO, DURANTE EL EMBARAZO”** como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de el compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, Junio 2023

EL AUTOR

.....  
Freire Bayas Bryan Javier

## CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dr. Esp. Gavilanes Saenz Victor Patricio en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ROL DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO UTERINO, DURANTE EL EMBARAZO”** Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Junio 2023

.....

Dr. Esp. Gavilanes Saenz Victor Patricio

## **CESIÓN DERECHOS DE AUTOR**

Yo, Freire Bayas Bryan Javier con CC: 1805121777 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ROL DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREECLAMIA Y RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO UTERINO, DURANTE EL EMBARAZO”** Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Junio 2023

.....

Freire Bayas Bryan Javier

CC: 1805121777

## **APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR**

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **“ROL DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO UTERINO, DURANTE EL EMBARAZO”** de Freire Bayas Bryan Javier, estudiante de la Carrera de Medicina

Ambato, Junio 2023

Parar su constancia firma

.....

Presidente/a

.....

1er Vocal

.....

2 do Vocal



09-03-2023

**Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**  
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea) Asociación Latinoamérica para el avance de  
las ciencias, ALAC Editorial

## CERTIFICADO DE PUBLICACIÓN

Por la presente se certifica que el artículo titulado:  
**Rol del ácido acetilsalicílico en preeclampsia y restricción de crecimiento uterino, durante el embarazo ha sido publicado en la Revista Científica Multidisciplinaria Ciencia Latina,**  
edición enero-febrero, 2023, Volumen 7, Número 1,  
con Doi [https://doi.org/10.37811/cl\\_rem.v7i1.4756](https://doi.org/10.37811/cl_rem.v7i1.4756)  
Verificable en nuestra plataforma: <http://ciencialatina.org/>  
y corresponde la autoría a:

**Bryan Javier Freire**

[Bayasbfreire1777@uta.edu.ec](mailto:Bayasbfreire1777@uta.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-6734-5586>

Universidad técnica de Ambato - Facultad de Ciencias Médicas

**Victor Patricio Gavilanes Sáenz**

[vp.gavilanes@uta.edu.ec](mailto:vp.gavilanes@uta.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-9624-5840>

Universidad técnica de Ambato - Facultad de Ciencias Médicas

Afiliación de los autores:

Universidad técnica de Ambato - Facultad de Ciencias Médicas Facultad de Ciencias Médicas Ambato -  
Ecuador

Se expide la presente a pedido de los interesados y para los fines que diere lugar.

Dr. Francisco Hernández García,  
Editor en Jefe

Para consultas puede contactar directamente al editor de la revista [editor@ciencialatina.org](mailto:editor@ciencialatina.org)

## DEDICATORIA

A mi madre Mirian, la mujer de mi vida, que cada día me llena de orgullo, y me impulsa a seguir adelante, quien me ha visto en mi mejores y peores momentos, pues gracias a tus innumerables esfuerzos y sacrificios me has permitido llegar hasta donde estoy ahora, no se en donde me encontraría de no ser por tu apoyo, compañía y tu amor, y se sin lugar a duda que el presente trabajo es un logro mas que llevo a cabo en gran parte gracias a ti.

A mi familia, en especial a mi prima Silvana, a quien siempre he considerado como un gran ejemplo al que debo alcanzar, pues fue la primera profesional en nuestra familia, y quien desde pequeño supo educarme con valores y disciplina, quererme incondicionalmente y protegerme como mi propia madre.

En memoria de Caramelo, quien se desveló, ofreciéndome su compañía en mis noches de estudio, y a Waffle, quien ha se vuelto mi gran compañía estos últimos años.

A mis amistades mas cercanas de la carrera de medicina, a Maya la pionera, quien pese a ser las menor de todos logro alcanzar la meta antes que ninguno, y se con certeza que nos espera al final del camino, a Tamara la sensata, quien siempre estuvo para mí, cuando más necesitaba de alguien, , con consejos siempre oportunos y adecuados, y a Daniela, la indiscifrible, a quien considero mi alma gemela, y mi familia, que la vida puso en mi camino en el momento y lugar perfecto, quien me mostro el mundo desde otra perspectiva, con quien cada día es una nueva aventura, que pese a tantos años aun logra sorprenderme, con quien espero compartir muchos logros y anécdotas más.

A Fabián, quien me ayudo a entender que esta bien si otras personas no orgullosas de mí, sino que yo este orgulloso de mi mismo, y quien me a ayudado a crecer intra e interpersonalmente.

FREIRE BAYAS

BRYAN JAVIER

## **AGRADECIMIENTO**

A mi madre por apoyarme en cada etapa de mi vida.

A mi tutor de tesis Dr Patricio Gavilanes por su paciencia y sus enseñanzas durante este camino.

A la Universidad Técnica de Ambato por ser el alma mater en donde me forme académicamente, por sus valores de compromiso que junto a sus docentes que han sido mis guías durante años han logrado crear un profesional agradecido y que quiere seguir aprendiendo.

.

**FREIRE BAYAS**

**BRYAN JAVIER**

# **ROL DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO UTERINO, DURANTE EL EMBARAZO.**

**Universidad técnica de Ambato**

**Facultad de Ciencias Médicas**

**Ambato - Ecuador**

## **RESUMEN**

La terapia con aspirina a dosis bajas al principio del embarazo puede prevenir: "preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)", estas complicaciones están asociadas con la disfunción placentaria y podrían prevenirse, lo que sugiere que exista un mecanismo fisiopatológico que las asocien. Objetivo: Determinar el rol del ácido acetilsalicílico en preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino durante el embarazo. Material y métodos es un estudio de revisión bibliográfica sistémica para lo cual se usaron los "descriptores en ciencias de la salud" (DeCS) usando la siguiente terminología: " ácido acetilsalicílico ", "tratamiento", "preeclampsia" y "restricción del crecimiento intrauterino", así como su combinación y expansión. Además, se utilizaron base de datos de revistas, guías clínicas protocolos, artículos publicados en revistas indexadas. Resultados: la literatura basada en la evidencia indica que la disfunción placentaria es prevenible al principio del embarazo, para lo cual se debe prescribir dosis bajas de ácido acetilsalicílico en menores de 16 semanas de gestación, mientras tanto no existe evidencia contundente que indica los beneficios en la RCIU. Conclusiones: la prevención a nivel primario es primordial para disminuir la morbi -mortalidad materna neonatal implementando tempranamente este tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** ÁCIDO ACETILSALICÍLICO; RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO; PREECLAMPSIA.

# **ROLE OF ACETYLSALICYLIC ACID IN PREECLAMPSIA AND UTERINE GROW RESTRICTION DURING PREGNANCY**

## **ABSTRACT**

Low-dose aspirin therapy in early pregnancy may prevent: "preeclampsia and intrauterine growth restriction (IUGR)", these complications are associated with placental dysfunction and could be prevented, suggesting that there is a pathophysiological mechanism that associates them. Objective: To determine the role of acetylsalicylic acid in preeclampsia and intrauterine growth restriction during pregnancy. Material and methods: This is a systemic literature review study for which the descriptors in health sciences (DeCS) were used using the following terminology: "acetylsalicylic acid", "treatment", "preeclampsia" and "intrauterine growth restriction", as well as their combination and expansion. In addition, journal databases, clinical guidelines, protocols, articles published in indexed journals were used. Results: evidence-based literature indicates that placental dysfunction is preventable in early pregnancy, for which low doses of acetylsalicylic acid should be prescribed in children under 16 weeks of gestation; meanwhile, there is no strong evidence indicating benefits in IUGR. Conclusions: prevention at the primary level is essential to reduce maternal neonatal morbidity and mortality by early implementation of this treatment.

**KEYWORDS:** ACETYLSALICYLIC ACID; INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION; PREECLAMPSIA.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha llamado más la atención el uso de la aspirina durante el embarazo por sus múltiples beneficios y propiedades; debido que son fármacos antiinflamatorios, antitrombóticos y proangiogénicos que contribuyen a la formación de la placenta, por lo que se incluye dentro de los fármacos primordiales para la Organización Mundial de la Salud (Roxana et al., 2021). La aspirina en dosis bajas se puede usar para prevenir las complicaciones de la formación de la placenta, principalmente: preeclampsia y la RCIU. En poblaciones de mayor riesgo, se requieren las recomendaciones como el uso de la historia clínica como base para la estratificación del riesgo; sin embargo, la inclusión de marcadores bioquímicos y biofísicos ha mejorado significativamente los resultados de detección (Loussert et al., 2020). El ácido acetilsalicílico es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que actúa bloqueando de forma permanente la función normal de la ciclooxigenasa y las plaquetas. Al ser un agente antiplaquetario que inhibe la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, va tener efectos antiplaquetarios y vasoconstrictores (Carrasco et al., 2020).

Algunos estudios basados en la teoría de que la preeclampsia es causada, al menos en parte, por el aumento de tromboxano A<sub>2</sub> han usado aspirina en dosis bajas durante el embarazo debido a su seguridad en términos de salud cardiovascular, defectos de nacimiento y hemostasia fetal, neonatal y materna. El aumento patológico de la sensibilidad a la angiotensina II que se produce antes del desarrollo clínico de la preeclampsia se revierte, al menos parcialmente, con la aspirina. Además, todavía hay debate sobre si la aspirina previene el retraso del crecimiento fetal (Jayaram et al., 2020). Un embarazo de alto riesgo se refiere a una condición patológica que se identifica y tiene alta probabilidad de ocurrir durante el embarazo o el parto, que traerá consigo riesgo materno fetal, dentro de estas patologías se encuentra la preeclampsia (Ministerio de Salud Pública 2016). Esta morbilidad y mortalidad asociadas se puede agravar con el parto prematuro, y sea vinculado generalmente con complicaciones perinatales como: restricción del crecimiento intrauterino, mortinatos, recién nacidos de bajo peso y pequeño para edad gestacional (Jama et al., 2017) (Bujold et al., 2009); por esa razón son responsables del 20% de la mortalidad fetal, y representan el 25% de hospitalización en gestantes (González et al., 2017). Su incidencia es del 6 al 10% de los casos. A nivel del Ecuador para el año 2020 las muertes maternas por trastornos hipertensivos representan el 32,52%; siendo más frecuente: preeclampsia severa, eclampsia y síndrome de Hellp (Ministerio de Salud Pública 2020).

Mientras tanto, la RCIU y los pequeños para la edad gestacional ocurren en el 4% al 15% de embarazos (Lorente et al., 2015) (Sanín et al., 2009). Para hablar de cambios en el crecimiento fetal, es necesario usar el ultrasonido para calcular el peso del feto y usar la curva correspondiente para determinar el percentil de crecimiento fetal. Se considera normal un peso entre el percentil 10 y 90 para la edad gestacional. (Chavarría et al., 2021) Según el Colegio Americano de Ginecólogos - Obstetras, la RCIU se define como un feto con un peso corporal estimado inferior al percentil 10 y circulación fetoplacentaria anormal o un feto con un peso inferior al percentil 3; se clasifica en dos tipos: a) simétricos: donde la fase alterada hace que la cabeza y el abdomen sean proporcionales, y b) asimétrica: donde se evidencia diferencia de tamaño entre el abdomen y la cabeza. (Briceño et al.,2009) (Pedreira et al.,2011) Dentro de las complicaciones resultantes tenemos las inmediatas, como la asfixia perinatal, aspiración de meconio, hipoglucemia, así como a mediano y largo plazo internamente a saber, parálisis cerebral, epilepsia y retraso mental. diabetes mellitus e hipertensión arterial (Arango 2010) (Resnik 2015) (Donoso 2012). Esto dependerá de su predisposición genética y su asociación con eventos patológicos subyacentes. En los países en desarrollo aproximadamente 11% de embarazos en RCIU y fetos pequeños para la edad gestacional (Chavarría et al., 2021).

Algunos estudios se han concentrado recientemente en los efectos a largo plazo de la detección de preeclampsia, debido a que existe un mayor riesgo de que la madre pueda desarrollar hipertensión crónica en el futuro, muertes por cardiopatía isquémica, ictus y cualquier evento cardíaco, incluso hasta 15 años después del embarazo índice (Miranda 2021). Razón primordial por lo que debe conocer las pautas preventivas para reforzar los niveles de atención primaria. En el año 2008 el Ministerio de Salud del Ecuador implemento el programa cero muertes maternas; junto al Score Mamá que ayuda a identificar precozmente complicaciones obstétricas en gestantes y puérperas, desde ahí se ha trabajado con estas herramientas en unidades de atención comunitaria y hospitalaria. A pesar de existir estos programas aún continua la morbi-mortalidad materna en el país, por eso es necesario reforzar mecanismo para prevención primaria a nivel comunitario, y así iniciar precozmente medidas preventivas para reducir condiciones como la hipertensión gestacional y la RCIU. Es por esto que es importante entender el papel del ácido acetilsalicílico en estas patologías, el propósito de este estudio ayudará a encontrar nuevos estudios sobre el tema de investigación a través de revisiones sistemáticas de plataformas médicas, brindando prevención primaria, diagnóstico oportuno, seguimiento, tratamiento y pronóstico. Este estudio es factible

porque cuenta con los recursos, mano de obra, economía, materiales necesarios para su desarrollo. Su propósito es encontrar información preventiva y es conveniente porque se trabajará con bibliografías de investigaciones publicadas.

## **METODOLOGÍA**

Para la siguiente investigación, se abordó una revisión sistémica de la literatura sobre “Papel del ácido acetilsalicílico en la preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino en el embarazo”. Para ello, los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) utilizaron los siguientes términos: “ácido acetilsalicílico”, “tratamiento”, “preeclampsia” y “restricción del crecimiento intrauterino”, así como su combinación y expansión. Posteriormente se procedió en la búsqueda exhaustiva de literatura científica en buscadores como: Cochrane, Scielo, Elsevier y Google Scholar, Scopus, Pubmed, etc. Como criterio de inclusión se abarcó toda la literatura indexada y publicada en revistas, artículos científicos, guías clínicas, protocolos, Como criterio de exclusión no se consideró artículos incompletos, artículos con opción a pago, estudios de meta análisis, casos y controles con una antigüedad de 5 años. Al tratarse de un estudio de revisión secundaria se abarcó 40 bibliografías sobre el tema. El desarrollo y ejecución de esta investigación fue factible debido a que se contó con los medios electrónicos, materiales y humanos; además no trajo consigo ninguna manipulación de datos ni involucro personas para el estudio, por lo que no se necesitó firmar un consentimiento informado.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Fisiopatología de la preeclampsia**

La patogenia de la preeclampsia es compleja, y se relaciona con numerosos factores, de los cuales varios son genéticos, inmunológicos y ambientales. Se presume que la preeclampsia es una enfermedad que consta de dos etapas. El primero es asintomático y se caracteriza por un desarrollo placentario anormal en el primer trimestre, lo que resulta en insuficiencia placentaria y liberación del exceso de material placentario a la circulación materna. A continuación, se produce una segunda fase sintomática durante la cual la gestante desarrolla hipertensión arterial, insuficiencia renal y proteinuria, además corre riesgo de síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia), eclampsia y otros daños en órganos diana (Lacunza et al.,2019).

Otros estudios sostienen que la remodelación anómala de la arteria espiral es la que tiene mayor importancia; debido a la invasión anómala de los citotrofoblastos y a la remodelación de la espiral, se genera un incremento en el sFlt-1, el AT1-AA y las citocinas inflamatorias que son mediadas

por la isquemia/hipoxia, lo que tiene como consecuencia el detrimento de varios objetos posteriores. La disminución de los factores que estimulan la angiogénesis, como el VEGF y el PlGF, y el aumento de las especies reactivas de oxígeno, conducen a la disfunción de las células endoteliales maternas. (Phipps et al.,2019). Como consecuencia, el aumento en la producción de endotelina-1 y la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico (NO) provocan anomalías vasculares generalizadas en diversos órganos, como el cerebro y los riñones, la tensión arterial elevada y la proteinuria que se encuentran presentes en este trastorno. (Hladunewich 2007). Investigaciones han demostrado que las gestantes que sufren preeclampsia primero tienen un daño en la función del endometrio, que provoca que la producción de sulfato de dehidroepiandrosterona disminuya, posteriormente, la producción de sustancias que dilatan los vasos, como la prostaciclina, disminuye, lo que conduce a la disminución de la capacidad de los agentes vasopresores, como la angiotensina, y como consecuencia, se presentan las complicaciones clínicas de esta enfermedad (Méndez, 2015) (Warrington et al.,2013).

### **Fisiopatología de la restricción del crecimiento intrauterino**

La RCIU es una complicada enfermedad vascular placentaria que provoca bajo peso al nacer, parto prematuro y aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal. El RCIU puede estar causado por diversos factores fetales, maternos y placentarios. La angiogénesis interviene en el desarrollo de la vasculatura vellositaria y la formación de vellosidades terminales en la placenta humana. Esta vasculatura aumenta en número más que en tipo de vaso desde el día 21 de desarrollo hasta el final del primer trimestre (Resnik 2015). A partir de la semana 26 de gestación y hasta el término, el crecimiento vascular vellositario pasa del angiogénesis ramificada a la no ramificada debido a la formación de vellosidades intermedias maduras especializadas en el intercambio de gases. Factores angiogénicos e inhibidores específicos regulan estos procesos; como resultado del fracaso de la elongación, ramificación y dilatación de las asas capilares y de la formación de vellosidades terminales se estaría causando la RCIU (Saltirel 2022).

Se cree que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es uno de los primeros factores angiogénicos que se identificaron y es el que tiene mayor influencia sobre la angiogénesis normal y patológica. Es crucial para la génesis de nuevos vasos sanguíneos, además participa en la proliferación, migración y metabolismo de los trofoblastos. Lo demuestran los trofoblastos vellosos y extravellosos humanos, además hay pruebas contundentes que demuestran que la función de estos últimos es fomentada por la liberación de óxido nítrico, a causa de que está en

control de la misma. El factor de crecimiento fibroblástico básico (b-FGF), es un modulador de la diferenciación celular y la angiogénesis placentaria, además de que la eNOS, que se encuentra en las células endoteliales, es importante para regular el flujo sanguíneo en el embarazo (Resnik, 2015; Barut, 2010).

### **Antecedentes del uso de aspirina**

La prescripción a dosis mínimas de aspirina comenzó en la década de los 70 con el descubrimiento de los tromboxanos y las prostaciclina. La prostaciclina es un agente vasoconstrictor potente y un inductor de agregación plaquetaria, mientras que el tromboxano es un vasodilatador potente y un inhibidor de agregación plaquetaria. Ambos se crean a partir del ácido araquidónico a través de la enzima ciclooxigenasa, para luego ser convertidos en tromboxano o prostaciclina a través de la tromboxano sintasa o la prostaciclina sintasa, respectivamente (Behr, 2019).

En la década de 1980, la aspirina se utilizaba para prevenir episodios recurrentes de miocardiopatía y otros episodios trombóticos debido a que su capacidad para inhibir la síntesis de tromboxano se encontraba por encima de la capacidad que tenía para inhibir la de prostaciclina. Esto se debe a que la producción de tromboxano y prostaciclina está dividida en diferentes tipos de células. En la circulación sanguínea, las plaquetas generan el tromboxano. Las plaquetas no poseen núcleos, por lo que no pueden reemplazar a la ciclooxigenasa cuando se las restringe. Como consecuencia, la síntesis de tromboxano queda paralizada a lo largo de toda la existencia de las plaquetas. La prostaciclina es producida por las células endoteliales. Las células endoteliales sí tienen núcleo y pueden regenerar la ciclooxigenasa, por lo que la producción de prostaciclina se ve mínimamente afectada por dosis bajas de aspirina (Walsh et al.,2021).

### **Cinética farmacológica de la aspirina**

El ácido araquidónico se convierte en PGH<sub>2</sub> en la homeostasis por la COX 1 constitutiva y por la COX 2 inducible en situaciones que implican una respuesta inflamatoria, hipoxia o estrés oxidativo. Muchas citoquinas y sustancias proinflamatorias están involucradas en esta inducción. PGH<sub>2</sub>, un precursor común, es necesario para la síntesis de prostaglandinas y permite la producción de prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) por las células endoteliales y TXA<sub>2</sub> por las plaquetas (Atallah et al.,2017).

El estómago y el tracto digestivo superior absorben rápidamente la aspirina. La cantidad que se absorbe depende de una serie de variables, incluida la rapidez con que se disuelven las tabletas, la forma farmacéutica y el pH del tracto gastrointestinal. Tras la administración oral, el pico

plasmático se alcanza en 30 minutos. La aspirina, un ácido débil (pH 3,5), se hidroliza e circulación intestinal a ácido salicílico, que luego se conjuga rápidamente (a través de la catálisis de acil-CoA N-aciltransferasa) para formar ácido salicílico, el principal metabolito se elimina en la orina. Una dosis oral única de 5 a 100 mg de aspirina inhibe la actividad de la COX plaquetaria de manera que depende de la dosis. La vida media de la aspirina puede oscilar entre 1 y 38 horas en animales, pero en los seres humanos está más cerca de los 20 minutos (13-31 minutos). Debido al alto nivel plasmático de proteínas transportadoras, los salicilatos se eliminan lentamente (Atallah et al.,2017).

### **Mecanismo de acción de aspirina en la preeclampsia**

La aspirina inactiva selectiva e irreversiblemente la enzima COX-1 a dosis inferiores a 300 mg, lo que reduce la producción de prostaglandinas, tromboxano y previene la agregación plaquetaria. La aspirina previene la preeclampsia a través de un mecanismo desconocido; se han propuesto teorías, que incluyen:

- § Mejora en el proceso de placentación, que está respaldada por el hecho de que el inicio temprano de la terapia se vincula con una disminución más pronunciada del riesgo de preeclampsia
- § Inactivación de la agregación plaquetaria y su efecto antitrombótico, lo que da como resultado niveles más bajos de infarto placentario;
- § Efectos antiinflamatorios y estabilización endotelial (Rolnik et al.,2020)

En la preeclampsia, los niveles plaquetarios de TXA2 aumentan significativamente, pero la prostaciclina disminuyó. Este desequilibrio es evidente a partir de la semana 13 de embarazo. Aquí es donde el desequilibrio TXA2/PGI2 puede revertirse con dosis bajas de aspirina porque inhibe la secreción de TXA2, y por tanto la agregación plaquetaria no inhibe la secreción endotelial de prostaciclina (PGI2), favoreciendo la vasodilatación sistémica (Chavez et al.,2022).

### **Dosis recomendada**

El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal recomiendan la prescripción de dosis bajas de asa para la prevención de la preeclampsia en gestantes que están en riesgo de desarrollar la enfermedad (Tolcher et al.,2020). Sin embargo, los meta análisis indican que una dosis de aspirina 100 mg fueron más eficaces en la reducción de la preeclampsia que los estudios que utilizaron una dosis <100 e informaron de un efecto dosis-respuesta para la aspirina al comparar los estudios que utilizaron 81 mg/día con los que utilizaron >81 mg y hasta 150 mg/día. Otro estudio informó de que la aspirina retrasa el desarrollo de la

preeclampsia, sugiriendo que esto puede explicar en parte por qué la aspirina es más eficaz <sup>1</sup> prevenir la preeclampsia pretérmino que la preeclampsia a término, ya que las mujeres que habrían desarrollado preeclampsia pretérmino tuvieron síntomas retrasados hasta el término (Donoso 2012).

Otra consideración es el hallazgo de que las dosis bajas de aspirina son más eficaces cuando se inician antes de las 16 semanas de gestación. Esto plantea la importancia de identificar biomarcadores predictivos precisos del riesgo de preeclampsia que se utilicen junto con las características maternas y los antecedentes médicos, de modo que las mujeres en situación de riesgo puedan ser identificadas en una fase temprana del embarazo y sometidas inmediatamente a un tratamiento con dosis bajas de aspirina (Donoso 2012). La aspirina tiene un efecto protector sobre la preeclampsia a partir de la dosis de 75 mg al día, pero se debe encontrar la dosis correcta, que sea de 75 mg al día o 150 mg al día. Los informes de seguridad a partir de los 150 mg/día son todavía parciales. (Hladunewich et al.,2007)

### **Indicaciones de Aspirina**

- § Criterios de riesgo que incluyen las mujeres con antecedentes de: gestaciones múltiples, hipertensión crónica, diabetes pregestacional, enfermedad renal o trastornos autoinmunes (Barut et al.,2010)
- § En pacientes con antecedentes de preeclampsia.
- § Pacientes con alto riesgo de preeclampsia, pero sin trastorno hipertensivo previo del embarazo, es controvertida.
- § En la prevención primaria, administrada a pacientes de alto riesgo identificadas en el primer trimestre mediante pruebas de cribado, parece reducir la aparición de preeclampsia de inicio precoz (Hladunewich et al.,2007).

### **Efectos adversos**

Numerosos efectos negativos en el binomio madre-feto se han relacionado con la aspirina. Las complicaciones obstétricas incluyen hemorragia pre y post parto, desprendimiento prematuro de la placenta normalmente adherida, oligohidramnios, rotura prematura de membranas. Sibai descubrió que las mujeres que tomaban dosis bajas de aspirina experimentaban desprendimiento de placenta con más frecuencia que las del grupo del placebo. Otros estudios también produjeron resultados que coincidían con los de Sibai. Mientras tanto en otras revisiones no se observó efectos

adversos en ninguna de las mujeres embarazadas que tomaron aspirina 60 mg al día (Rodríguez al.,2001).

## RESULTADOS

Evidencia del uso del ácido acetilsalicílico en preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino

Investigación	Tipo de estudio	Resultados
<i>Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention</i>	Ensayo	La aspirina en una dosis diaria de 150 mg, iniciada antes de las 16 semanas de gestación y administrada por la noche a grupos de alto riesgo, redujo la incidencia de preeclampsia pretérmino en un 62 % y la duración de la permanencia en la UCI neonatal en un 68 % vs. placebo (Rolnik 2020)
<i>Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos aleatorios controlados con placebo	La profilaxis con aspirina redujo sustancialmente el riesgo de preeclampsia, parto prematuro, mortalidad perinatal y retraso del crecimiento intrauterino sin elevar los riesgos de hemorragia. Las dosis bajas de aspirina mejoraron considerablemente el peso neonatal al nacer, antes de las 20 semanas de gestación (Choi <i>et al.</i> ,2021)
<i>The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs</i>	Meta-análisis	Las mujeres con $\leq 16$ semanas de gestación iniciaron el tratamiento con una dosis de $< 100$ mg/día de aspirina, se produjo una reducción significativa de la incidencia de preeclampsia. Cuando la aspirina se inició a las $> 16$ semanas, con una dosis de $< 100$ mg/día de aspirina, hubo un efecto preventivo menor y no hubo significación en el subgrupo que recibía $\geq 100$ mg/día de aspirina. Además, existe un efecto protector en la reducción del parto prematuro,

		pero había un mayor riesgo de hemorragia posparto (Yip <i>et al.</i> ,2022)
<i>El papel de la dosis de aspirina en la prevención de la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal.</i>	Revisión sistemática y meta-análisis	La aspirina en dosis de 50-150 mg en $\leq 16$ semanas redujo significativamente el efecto preventivo de la preeclampsia y produjo un efecto dosis-respuesta, con dosis más altas de aspirina asociadas con mayores reducciones en el resultado. El inicio de aspirina más allá de las 16 semanas no se vinculó con un riesgo reducido de preeclampsia grave o un efecto de respuesta a la dosis (Roberge <i>et al.</i> , 2017)
<i>Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis</i>	Revisión sistemática y meta-análisis	En la preeclampsia pretérmino, las mujeres asignadas aleatoriamente a 150 mg experimentaron una reducción significativa del 62% en el riesgo de preeclampsia pretérmino. Las dosis de aspirina $< 150$ mg no produjeron reducciones significativas. Hubo una disminución máxima del 30% en el riesgo de preeclampsia en todas las edades gestacionales con todas las dosis de aspirina ( $< 81$ , 81, 100 y 150 mg) (Van Doorn <i>et al.</i> ,2021)

**Fuente:** elaboración propia 2022

## DISCUSIÓN

La preeclampsia es el causante más importante de morbi-mortalidad perinatal, especialmente en países de bajos ingresos (Xu *et al.*, 2015). El descenso de la placenta en las primeras 16 sg se vincula con un mayor riesgo de preeclampsia, bebés con bajo peso al nacer y desprendimiento de la placenta más adelante (Roberge *et al.*, 2018). Debido a que la aspirina a dosis bajas (LDA) promueve el equilibrio entre prostaciclina y tromboxano, se cree que previene la preeclampsia y

las complicaciones asociadas. Diversos estudios han demostrado que la aspirina a dosis baja efectiva en la prevención de la hipertensión gestacional y preeclampsia, en embarazos de alto riesgo. La OMS recomienda que las gestantes con alto riesgo de preeclampsia tomen una dosis baja (75 mg) antes de las 20 semanas de embarazo, y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. recomienda que las gestantes con alto riesgo de preeclampsia comiencen a tomar aspirina (81 mg por día) después de las 12 semanas del embarazo), y las guías de países como Canadá, el Reino Unido y los Estados Unidos recomiendan aspirina profiláctica para el tratamiento de la hipertensión en mujeres embarazadas. Sin embargo, la prescripción global de aspirina a dosis bajas se sigue utilizando de manera irregular, probablemente debido a que existe controversia sobre su efectividad. Otros estudios han demostrado que no tiene un impacto significativo en la probabilidad de preeclampsia (Xu et al.,2015).

Para el autor Turner et al., en un metanálisis sobre la edad gestacional a la que se inició el tratamiento (<16 semanas frente a > 16 sg) y la dosis de aspirina administrada (< 100 mg frente a > 100 mg diarios) ; los resultados proporciona evidencia novedosa que demuestra que la dosis baja de aspirina, cuando se inicia < 16 sg a una dosis > 100 mg, resulta en una reducción del riesgo de desprendimiento prematuro placenta normoinsera (DPN), independientemente de su efecto beneficioso concomitante en la reducción del riesgo de preeclampsia. Además, encontramos que si el tratamiento se inicia > 16 sg, la dosis baja de asa reduce el riesgo de baja puntuación de Apgar a los 5 minutos (Turner et al.,2020).

Según estudios adicionales, la aspirina reduce el riesgo de preeclampsia y bebés de baja edad gestacional sin afectar el desprendimiento de placenta. Aunque solo cuando el inicio del tratamiento fue a las 16 semanas y las dosis diarias fueron superiores a 100 mg, según un metanálisis de ensayos controlados aleatorios que analizó la relación entre la aspirina y la edad gestacional al inicio del tratamiento y la dosis del fármaco, hubo una disminución de RCIU y preeclampsia (Roberge et al., 2018).

Se descubrió que las dosis de aspirina de menos de 100 mg por día no tienen efecto sobre el riesgo de desprendimiento de placenta o hemorragia posparto en una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios que evaluaron los efectos protectores de la aspirina durante el embarazo. Antes de las 16 semanas de gestación, el riesgo relativo es de 1,11; el intervalo de confianza del 95% es 0,52-2,36; ya las 16 semanas el riesgo relativo es de 1,32; el intervalo de confianza del 95% es (0,73-2,39). Independientemente de si la aspirina se inició antes de las 16

semanas de embarazo o no, las dosis diarias de 100 mg o más de aspirina no se vincularon con cambio significativo en el riesgo de desprendimiento de placenta o sangrado durante el parto (riesgo relativo, 0,62; intervalo de confianza del 95 por ciento, 0,31-1,26), o después de este tiempo (riesgo relativo, 2,08; intervalo de confianza del 95 por ciento, 0,86-5,06), pero hubo una diferencia significativa entre los subgrupos ( $p = 0,04$ ). Al final, la investigación encontró que la aspirina puede ser útil para prevenir la preeclampsia antes de las 16 semanas de gestación, pero no después, lo que puede reducir el riesgo de desprendimiento de placenta o hemorragia periparto) Roberto et al., 2018).

## **CONCLUSIÓN**

Están claras las propiedades analgésicas y antiinflamatorias del ácido acetilsalicílico, la medicina basada en la evidencia indica iniciar antes de las 16 semanas de gestación, ya que después de este tiempo el efecto del fármaco puede ser despreciable o nulo. Basándonos en un meta-análisis actual, se recomienda que la dosis de aspirina debe ser menor a 100 mg diario para prevenir la incidencia de preeclampsia, mientras tanto en preeclampsia pre-termino recomiendan una dosis menor a 150mg; además beneficiosamente indican una reducción de partos prematuros y mejora del peso fetal al nacer. En cuanto a los efectos adversos existe controversia debido a que algunos estudios indican riesgo de hemorragia durante el parto. Mientras tanto para la restricción de crecimiento intrauterino aún falta más estudios tipo meta-análisis con grandes grupos poblaciones que corroboren su beneficio en estos casos, pocas revisiones indican cierto beneficio en esta patología.

## LISTA DE REFERENCIAS

1. Roxana, A. F., Ana María, B. A., & Iris Maria, F. G. (2021). Uso de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. In I Jornada Científica de Farmacología y Salud. Farmaco Salud Artemisa 2021. [Revisado 30/12/22] Disponible en: <https://farmasalud2021.sld.cu/index.php/farmasalud/2021/paper/view/53>
2. Loussert, L., Vidal, F., Parant, O., Hamdi, S. M., Vayssiere, C., & Guerby, P. (2020). Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. Prenatal diagnosis, 40(5), 519-527. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pd.5645>
3. Carrasco, J. R., Rodríguez, M. F., Vázquez, C. L. M., Carrasco, R. Y. R., & Carrazana, K. G. (2020) Prevención de la preeclampsia desde la atención primaria con el uso de aspirina. [Revisado 30/12/22] Disponible en: [www.morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/download/346/277](http://www.morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/download/346/277)
4. Jayaram A, Collier C, Martin J. (2020) Preterm parturition and pre-eclampsia: The confluence of two great gestational syndromes. Int J Gynaecol Obstet;150(1): p. 10-16. [Revisado 30/12/22] Disponible en: DOI: 10.1002/ijgo.13173
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2016). Control Prenatal- Guia de Practica Clinica (GPC). [Revisado 30/12/22] Disponible en: <http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/Guia%20Control%20Prenatal.pdf>
6. Jama (2017). US Preventive Services Task Force. Screening for Preeclampsia.;317(16): p. 1661-1667. [Revisado 30/12/22] Disponible en: DOI: 10.1001/jama.2017.3439
7. Bujold, E., Morency, A. M., Roberge, S., Lacasse, Y., Forest, J. C., & Giguère, Y. (2009). Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 31(9), 818-826. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1701216316343006>
8. González, V. D. L. M. C., González, J. A. S., Blanco, A. E., Guerra, R. L. L., Tápanes, Y. M., & Machado, M. G. (2017). Results of the use of acetylsalicylic acid and calcium

- supplements in preventing preeclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 43(3), 80-95. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2017/cog173h.pdf>
9. Msp. (2020) Gaceta epidemiológica de muerte maternas SE 53 Ecuador. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/01/Gaceta-SE-53-MM.pdf>
  10. Lorente, M. A., & Rubio, G. N. (2015). Prevención de la preeclampsia con aspirina. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304501315001624>
  11. Chavarría, D. V., & Espinoza, F. C. (2021). Uso de aspirina para prevención de preeclampsia. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iberoamérica*, 3(2). [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.unibe.ac.cr/ojs/index.php/RFMUI/article/view/70/71>
  12. Briceño-Pérez, C., & Briceño-Sanabria, L. (2009). Aspirina, calcio y prevención de preeclampsia. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 69(4), 262-268. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322009000400008](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000400008)
  13. Pedreira, G., & Guillermo, C. (2011). Trombofilia y embarazo: Pautas de diagnóstico y tratamiento Factor VIII Niveles durante el embarazo y su relación con la Preeclampsia, Síndrome HELLP y RCIU severo. *Archivos de Medicina Interna*, 33, S15-S16. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v33s2/v33s2a11.pdf>
  14. Sanín-Blair, J. E., Gómez-Díaz, J., Ramírez, J., Mejía, C. A., Medina, Ó., & Vélez, J. (2009). Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del feto pequeño para la edad gestacional (PEG): Consenso Colombiano. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 60(3), 247-261. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74342009000300006](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342009000300006)
  15. Miranda Prada, A. S. (2021). Uso profiláctico de bajas dosis de aspirina en embarazos de alto o moderado riesgo de preeclampsia. Una revisión sistemática del último decenio. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/16365>

16. Lacunza-Paredes, R. O., & Avalos-Gómez, J. (2019). Anti-angiogenesis en fisiopatología de la preeclampsia.¿ la piedra angular?. Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal, 8(4), 48-53. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/173/177>
17. Phipps, E., Thadhani, R., Benzing, T., & Karumanchi, A. (2019). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nat Rev Nephrol, 15(5), 275–289. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>
18. Arango F, Grajales J.(2010) Restricción del Crecimiento Intrauterino. PRECOP SCP. 9:5–14. [Revisado 30/12/22].
19. Méndez, D. N. (2015). Actualización sobre las bases fisiopatológicas de la preeclampsia. MediSan, 19(08), 1020-1042. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60770>
20. Resnik R. (2015). Fetal growth restriction: Evaluation and management. Green J. 99(3):490–9.
21. Saltijeral, M. (2022). Frecuencia de restricción del crecimiento intrauterino en ptes con preeclampsia en el hospital de la mujer durante el periodo de enero 2017 a diciembre 2018.pag 20-22. [Revisado 30/12/22].
22. Behr Pazos, L. N. (2019). Dosis bajas de aspirina en la prevención de preeclampsia y complicaciones neonatales en gestantes de alto riesgo obstétrico (Doctoral dissertation, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Graduados). [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/41627>
23. Donoso B, Oyarzún E. (2012) Restricción del crecimiento intrauterino - Medwave. Medwave. [Revisado 30/12/22].
24. Hladunewich, M., Karumanchi, S. A., & Lafayette, R. (2007). Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2(3), 543-549. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/2/3/543.full>
25. Warrington, J. P., George, E. M., Palei, A. C., Spradley, F. T., & Granger, J. P. (2013). Recent advances in the understanding of the pathophysiology of

- preeclampsia. *Hypertension*, 62(4), 666-673. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00588>
26. Chávez Oyarce, M. J., & Valiente Cerna, M. E. (2022). Grado de conocimiento de los profesionales de la salud sobre el uso de aspirina, metildopa y nifedipino en preeclampsia en el Hospital General de Celendín II-1, Cajamarca 2021. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <http://repositorio.upagu.edu.pe/handle/UPAGU/2178>
27. Barut, F., Barut, A., Gun, B. D., Kandemir, N. O., Harma, M. I., Harma, M., ... & Ozdamar, S. O. (2010). Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagnostic pathology*, 5(1), 1-7. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-5-24>
28. Walsh, S. W., & Strauss III, J. F. (2021). The road to low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia began with the placenta. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6985. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/13/6985>
29. Atallah, A., Lecarpentier, E., Goffinet, F., Doret-Dion, M., Gaucherand, P., & Tsatsaris, V. (2017). Aspirin for prevention of preeclampsia. *Drugs*, 77(17), 1819-1831 [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0823-0>
30. Rolnik, D. L., Nicolaides, K. H., & Poon, L. C. (2022). Prevention of preeclampsia with aspirin. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2), S1108-S1119. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937820308735>
31. Tolcher, M. C., Sangi-Haghpeykar, H., Mendez-Figueroa, H., & Aagaard, K. M. (2020). Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2(4), 100184. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320301282>
32. Rodríguez Domínguez, P., Báez Villa, A., & Domínguez Rodríguez, J. E. (2001). Uso de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 17(5), 441-445. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252001000500006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252001000500006)

33. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. (2015) Low-Dose Aspirin Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* Jul;17(7):567-73. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: doi: 10.1111/jch.12541
34. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. (2018) Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* May;218(5):483-489. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.238
35. Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. (2020) Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Feb;55(2):157-169. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: doi: 10.1002/uog.20859
36. Rolnik, D. (2020) Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S): S1108-S1119. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
37. Yip, K. C., Luo, Z., Huang, X., Lee, W., Li, L., Dai, C., Zeng, W., Mok, T. N., He, Q., & Li, R. (2022). The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Archives of gynecology and obstetrics*, 305(6), 1465–1479. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06349-4>
38. Choi YJ, Shin S. (2021) Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med.* Jul;61(1): e31-e45. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33795180. [Revisado 30/12/22]. Disponible en: doi: 10.1016/j.amepre.2021.01.032
39. Roberge, S., Nicolaides, K., Demers, S., Hyett, J., Chaillet, N., & Bujold, E. (2017). The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216(2), 110-120. [Revisado 30/12/22]. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937816307839>
40. Van Doorn, R., Mukhtarova, N., Flyke, I. P., Lasarev, M., Kim, K., Hennekens, C. H., & Hoppe, K. K. (2021). Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 16(3), e0247782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247782>