

ARTÍCULOS ORIGINALES

PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO CON DOSIS BAJAS DE ASPIRINA

MEDELLÍN. 1990 - 1991

O.J. Jiménez S., J.C. Mejía G. *

PALABRAS CLAVES: Hipertensión Inducida por el Embarazo (HIE), Acido acetil salicílico (ASA), Acido úrico, Prueba de Gant, Prevención

RESUMEN

Estudio experimental diseñado para determinar la efectividad del Acido acetil salicílico (ASA) en dosis bajas (100 mg/día) para prevenir la Hipertensión inducida por el embarazo (HIE). El estudio fue realizado en el Hospital General de Medellín (Colombia) y en las unidades comunales de servicios de salud de Belén y Buenos Aires en el período de Abril de 1990 a Junio de 1991. La población de estudio estuvo constituida por 69 pacientes embarazadas con la prueba de Gant positiva, realizada entre las semanas 28 y 32 de gestación, distribuidas aleatoriamente en dos grupos: el primer grupo de 34 (49.3%) recibió ASA a dosis de 100 gms/día desde el día en que ingresaron en el programa, hasta cinco días antes de la fecha probable de parto; y el grupo de control de 35 (50.7%) que no recibió ASA. A las pacientes se les realizó una prueba de ácido úrico mensual durante el seguimiento.

De las 34 pacientes que recibieron ASA dos pacientes desarrollaron HIE (5.8%), y de las 35 pacientes del grupo control, ocho desarrollaron HIE (22.8%). Las pacientes que no recibieron ASA tuvieron un riesgo 3.89 veces mayor de desarrollar HIE. Los resultados de este trabajo

dan indicios de que el ASA en dosis bajas previene la aparición de la HIE corroborando los datos encontrados en otros estudios.

El ácido úrico no fue una prueba predictoría para la aparición de HIE en el grupo de pacientes estudiados.

ABSTRACT

Experimental study designed to demonstrate the effectiveness of the preventive treatment of pregnancy-induced hypertension with low-dose aspirin. The study was done in the General Hospital of Medellín (Colombia) and the medical centers for the community of Belén and Buenos Aires between April of 1990 and June of 1991.

The studied population was conformed by 69 pregnant women with a positive supine pressor test. This test was applied to women who were between the twenty-eighth and the thirty-second weeks of gestation and they were randomly distributed into two groups: The experimental group (n=34; 49.3%) that received an aspirin dose of 100 mgs/d from the beginning of the treatment to five days before the delivery probably date, and the control group who didn't receive aspirin. A monthly uric acid test was done to the patients.

Among the 34 patients who received low-dose aspirin 2 patients developed pregnancy-induced hypertension (5.8%) and among the 35 control group patients, 8 developed the disease (22.8%). The results of this study give signs that low-dose aspirin prevent the

* Oscar Javier Jiménez S.
Juan Carlos Mejía G.
Internos Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias de la Salud CES
Medellín - Colombia

pregnancy-induced hypertension corroborating the other studies results.

The uric acid test was not a predictive test for the beginning of the disease in this group of patients.

KEY WORDS

Pregnancy-induced hypertension
Acetil salicilic acid
Uric acid
Supine pressor test
Prevention

INTRODUCCION

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es un problema de vital importancia en obstetricia, porque se asocia con un alto índice de morbi-mortalidad materno-fetal.¹

Es característica de las mujeres que están destinadas a desarrollar hipertensión inducida por el embarazo una hiperreactividad vascular aumentada, medida por la prueba de infusión de angiotensina II², o por la prueba de Giant.^{3,4,5} De esta manera se ha pronosticado que la presencia o ausencia de retractoriedad al efecto presor de la angiotensina II es mediado por acción de prostaglandinas u otras sustancias producidas in situ por las arterias⁶.

Una relación favorable entre la Prostaciclina (PGI₂) y el tromboxano (TXA₂) parece ser importante en el embarazo para ajustes circulatorios y una adecuada función uteroplacentaria.

Estudios recientes han demostrado que en la HIE ocurre un imbalance entre la producción de PGI₂ y TXA₂.⁹

La infusión directa de prostaciclina o la inhibición de la enzima TXA₂ sintetasa, impide la progresión de los cambios circulatorios observados en la HIE⁷.

Las prostaglandinas PGI₂ y TXA₂ derivan del ácido araquidónico por acción de la enzima ciclo-oxigenasa que a su vez proviene de la acción de la enzima fosfolipasa sobre folfípidos de membrana¹⁰. La PGI₂ es sintetizada en las células endoteliales, es vasodilatadora y tiene efecto antiadhesivo plaquetario. El TXA₂ es formado en las plaquetas sanguíneas, es vasoconstrictor y agregante plaquetario⁹.

En la HIE existe evidencia de una producción deficiente de PGI₂ y una producción exagerada de TXA₂.⁹

La aspirina oral en dosis bajas (40-150 mg/día) acetila el sitio activo de la ciclooxigenasa impidiendo la transformación de los endoperóxidos cíclicos prostaglandínicos en sus compuestos biológicamente activos. En las células endoteliales la enzima sintetasa es rápidamente resintetizada y la producción de prostaciclina mantenida⁸.

En las plaquetas sanguíneas no es posible la síntesis de nuevas enzimas y la inhibición de la producción de TXA₂ es permanente hasta la muerte de la plaqueta.

Trabajos recientes^{0,11,7} demuestran la efectividad del ácido acetil salicílico (ASA) en dosis bajas (100 mgs/día) para prevenir la aparición de la HIE.

Lo anterior motivó la realización del presente trabajo experimental en un Hospital General de referencia en el área de obstetricia y en dos unidades de nivel secundario con miras a brindar información que permita la toma de decisiones para implementar programas de prevención confiables, seguros y económicos que permitan reducir la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo e impactar, por ende, la morbi-mortalidad materno-fetal.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio experimental prospectivo longitudinal. Se incluyeron 69 mujeres con 28 a 32 semanas de gestación con prueba de Giant positiva, de un grupo de 340 pacientes a las que se les practicó la prueba de Giant que estaba incluida en el programa de control prenatal en los siguientes Centros Hospitalarios: Unidades Intermedias de Buenos Aires y Belén y Hospital General de Medellín, en el período de abril de 1990 a julio de 1991.

La selección de la población de estudio se hizo por muestreo no probabilístico intencional. Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente en un grupo experimental de 34 que consumió 100 mgs/día de Acido Acetil Salicílico, y un grupo control de 35 pacientes que no fue sometido al factor experimental.

A las pacientes incluidas en el programa se les hizo seguimiento clínico, con evaluación médica cada 2 ó 4 semanas desde el momento en que ingresaron hasta el momento del parto o del desarrollo de HIE. La información se consignó en formulario diseñado para tal fin.

Durante las visitas de control prenatal se registraron la presión arterial, peso, amenorrea y altura uterina maternos y la frecuencia cardiaca fetal. Las pacientes continuaron adicionalmente con el programa de control prenatal de los Centros Hospitalarios respectivos. Las pacientes del grupo experimental tomaron ASA en dosis bajas (100 mgs/día) desde el momento de entrada en el programa hasta 5 días antes de la fecha probable de parto. De las pacientes incluidas en este grupo, dos suspendieron el tratamiento preventivo y pasaron al grupo control, pero no fueron consideradas dentro del grupo que recibió ASA al hacer el análisis estadístico final de los resultados; una de ellas con antecedentes de Hiperemesis gravídica por empeoramiento de los síntomas (una semana de tratamiento) y la otra por suspensión voluntaria (tres días de tratamiento). Ninguna de estas dos mujeres desarrolló HIE.

La prueba de Giant fue ejecutada por el grupo de trabajo con equipo (esfingomanómetro) debidamente calibrado de la siguiente manera:

La paciente se colocaba inicialmente en posición decúbito lateral izquierdo determinándose la presión arterial cada cinco minutos hasta encontrar dos valores de presión diastólica iguales (estabilización de la presión arterial). Después, la paciente se colocaba en decúbito supino y transcurridos cinco minutos la presión arterial era de nuevo medida y registrada.

Cualquier incremento en la presión arterial diastólica mayor de 20 mmHg se consideró como prueba de Giant positiva e incrementos entre 15 y 20 mmHg como resultado dudoso y en éste caso se repetía la prueba en una semana siempre y cuando no hubiese cumplido más de 33 semanas de gestación.

Las muestras de ácido úrico se tomaron cada uno o dos meses y fueron analizados en el laboratorio clínico del Hospital General de Medellín con reactivos y metodología estándar.

La información recolectada se procesó en un computador con compatible con IBM utilizando para el análisis de la misma, la prueba CHI cuadrado con corrección de Yates, test exacto de Fisher, riesgo relativo con su intervalo de confianza y riesgo atribuible y poblacional.

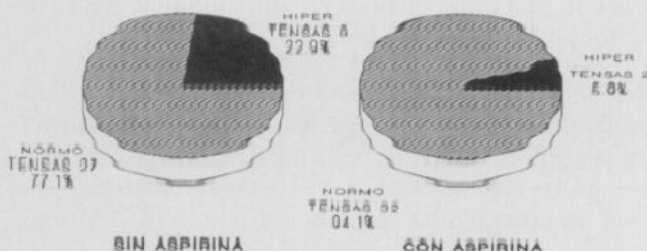
RESULTADOS

De las 69 pacientes incluidas en el estudio, 19 desarrollaron HIE (14.4%), dos de las 34 pacientes que consumieron ASA 100 mg/día (5.9%) y 9 de las 35 pacientes que no tomaron ASA (22.8%). Gráfico 1.

GRÁFICO 1

HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO EN PACIENTES CON Y SIN INGESTA DE ÁCIDO ACETIL-SALICILICO

PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO CON ASPIRINA EN DOSIS BAJAS. 1990 - 1991



La distribución del diagnóstico de HIE de acuerdo con el control prenatal fue la siguiente: cinco pacientes en el segundo control (2 grupo experimental y 3 grupo control), una paciente en el tercero (grupo control), dos en el cuarto control (grupo control), una en el quinto control (grupo control) y una en el momento del parto (grupo control).

Con relación al análisis estadístico de estos datos se encontró que la prueba de Chi-cuadrado con corrección de Yates arrojó una $p=0.0968$ y la prueba de Fisher una $p=0.046$ (muy cercano de = 0.05 nivel de significancia). La prueba exacta de Fisher se realizó dado que la prueba Chi-cuadrado dio frecuencias esperadas menores de cinco, y este resultado de frecuencia dio significativo aunque no altamente. Al calcular el riesgo relativo se encontró que las mujeres gestantes tienen 3.89 veces más probabilidades de tener HIE cuando no toman ASA. Dado que el intervalo de confianza para el riesgo relativo va de 0.89 a 17 (muy amplio) y el límite inferior es menor de 1, los resultados pueden ser debido a falta de muestra o al azar.

El exceso de riesgo de desarrollar HIE en las pacientes que no tomaron ASA fue del 17% (riesgo atribuible). La magnitud del descenso del daño si se diera ASA como tratamiento preventivo para la HIE es de 59.9% (riesgo atribuible poblacional).

De las pacientes incluidas en el grupo experimental, solamente una desarrolló síntomas dispépticos atribuibles a una enfermedad ácido péptica de base, que ameritó suspensión del tratamiento preventivo, y que se incluyó en el grupo control tras una semana

de haber consumido el ASA en forma irregular (esta paciente no desarrolló HIE). Sin embargo ésta paciente tenía, también como enfermedad concomitante, una Hiperemesis gravídica por lo que la aspirina pudo no ser el factor desencadenante único en el desarrollo de los síntomas.

Se presentaron tres casos de mortinato, todos en pacientes que no consumieron ASA y que no desarrollaron HIE.

No se encontró trastorno hemorrágico u otra complicación atribuible a al ASA en madre y neonatos detectable clínicamente.

No se encontró asociación entre la edad y el desarrollo de HIE. De las diez pacientes que desarrollaron la enfermedad sólo dos pertenecían a la edad de riesgo (mayor de 35 años). La distribución por edades se presenta en la tabla uno.

TABLA 1
DISTRIBUCIÓN POR EDAD

PREVENCIÓN DE LA H.I.E. CON ASA
EN DOSIS BAJAS, 1990-1991

GRUPO ETAREO	≤ 18	19-25	26-34	≥ 35
FRECUENCIA	11	33	18	7
PORCENTAJE	15.9	47.8	26.1	10.1

En igual forma la obesidad no se comportó como un factor de riesgo para la aparición de HIE en el grupo estudiado. Sólo tres pacientes que desarrollaron HIE eran obesas. Tabla dos.

TABLA 2
FRECUENCIA DE OBESIDAD
EN PACIENTES CON H.I.E.

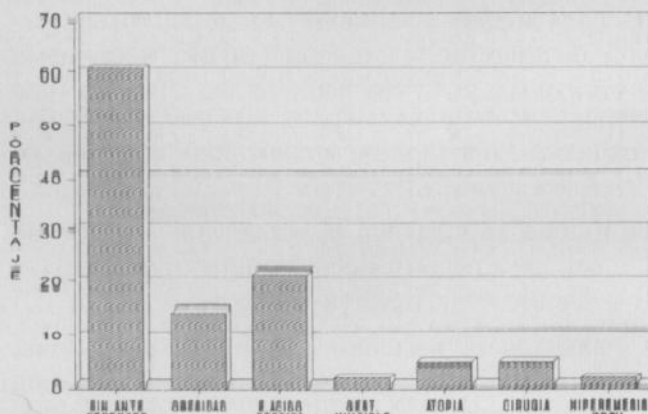
PREVENCIÓN DE LA H.I.E. CON DOSIS BAJAS
DE ASA, 1990-1991

	NO	SI	TOTAL
CON ASA	1	1	2
SIN ASA	6	2	8
TOTAL	7	3	10

Los antecedentes personales de los pacientes se presentan en el gráfico 2, destacándose la mayor frecuencia de enfermedad ácido péptica que fue reportada en 15 pacientes (21.7%).

GRAFICO 2

ANTECEDENTES PERSONALES
PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSION INDUCIDA
POR EL EMBARAZO CON ASPIRINA EN DOSIS
BAJAS, 1990-1991



Los antecedentes familiares más frecuentes obtenidos de las pacientes fueron: Diabetes Mellitus: 21 (30.4%), hipertensión arterial 20 (28.9%), enfermedades respiratorias bajas: 13 (18.8%), enfermedad cardiovascular diferente a hipertensión arterial: 9 (13%) e HIE 3 (4.3%).

En este estudio no se encontró relación alguna entre aumento en los niveles del ácido úrico sanguíneo mayor de 2 mg/d (comparando dos muestras diferentes con intervalos de tiempo de 15 o más días) e HIE.

Con relación a la edad gestacional por amenorrea en el momento del nacimiento no hubo diferencia entre el grupo que tomó ASA y el grupo que no consumió ASA (39.3 Yrs, 39.4 semanas), tampoco se encontró diferencia en el capurro de los neonatos de las madres que consumieron y no la aspirina (39 Yrs. 39.5 semanas).

El peso de los recién nacidos fue semejante al comparar los del grupo experimental con los del grupo control (3152 Yrs 3188 gramos).

Se presentó sólo un parto prematuro (edad gestacional por capurro de 36) y la madre estaba en el grupo con ASA. Ningún neonato pesó menos de 2500 gramos.

DISCUSION

Los resultados de este estudio dan indicios de que el ASA en dosis bajas (100grms/día) previene la HIE en mujeres con alto riesgo para desarrollarlas. Los documentos finales obtenidos en esta investigación están en la misma dirección de aquellos logrados por otros grupos de estudio con relación a la efectividad de la aspirina en bajas dosis como tratamiento preventivo para la HIE. Aunque los datos fueron estadísticamente significativos, analizando el riesgo relativo se encontró un intervalo de confianza amplio, lo que sugiere que la población estudiada fue insuficiente.

En un trabajo publicado en el New England Journal of Medicine de 1989, Schiff y Colaboradores estudiaron 65 pacientes con prueba de Gant positiva, que distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: uno que recibió aspirina 100 grms/día (n=34) y otro que recibió placebo (n=31). Desarrollaron HIE cuatro de las 34 pacientes (11.8%) que tomaron aspirina y once de las 31 (35.5%) pacientes que recibieron placebo.

Al comparar los resultados del análisis estadístico del estudio de Schiff con éste, se encontró un menor riesgo relativo (3.02 Vrs 3.89) pero con un intervalo de confianza menor (1.07 a 8.50 Vrs 0.89 a 17) lo que les da un mayor soporte estadístico.

El número de pacientes incluidas en ambos estudios es semejante pero en el reporte de Schiff se encontró un mayor número de pacientes hipertensas en el grupo de las que no recibieron ASA (35.5% Vrs 22.8%).

En el presente estudio no se encontró ninguna relación entre aumento en los niveles sanguíneos de ácido úrico e HIE, pero algunas de las limitaciones que impiden obtener datos concluyentes a este respecto son que algunas pacientes no tuvieron control de ácido úrico en el momento de diagnosticarse la HIE o en el momento del parto, lo que impide conocer si tuvieron un aumento mayor de 2 mg/dl en los niveles de uricemia.

A diferencia de los resultados reportados en otros estudios no se encontró un mayor peso del neonato al nacimiento entre los hijos de pacientes que consumieron ASA.

La información brindada por las investigaciones en otros países y la obtenida en el presente estudio, nos permite recomendar el uso de la aspirina a dosis

bajas para prevenir la HIE en mujeres embarazadas con prueba de Gant positiva sugiriendo se realicen estudios en el mismo sentido de este trabajo, con poblaciones más grandes y utilizando placebo en el grupo de control.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la valiosa colaboración prestada por las siguientes personas e Instituciones:

- Al Doctor Ramón Eduardo Serna por su gran colaboración y orientación durante el desarrollo del estudio.
- Al Doctor José María Maya M., por las sugerencias, supervisión y correcciones hechas a este estudio.
- A la Ingeniera Marta Eugenia Alvarez por su asesoría en Bioestadística e informática.
- Al Doctor Alfonso Matallana y Compañía Bayer de Colombia por la financiación y aporte de material necesario para la ejecución de la investigación.
- A los directivos del Hospital General de Medellín y Unidades Intermedias de Belén y Buenos Aires por aprobar y apoyar la realización de este estudio.
- Al Doctor Carlos Robledo y al personal del Laboratorio Clínico por su amable colaboración para la determinación del Acido Úrico de las pacientes en el Hospital General de Medellín.
- A las enfermeras profesionales Margarita Osorio, Beatriz Agudelo y Marta Lucía Agudelo, encargadas del programa de control prenatal de la Unidad Intermedia de Belén.
- A las enfermeras profesionales Emma Lucía Jaramillo y Marta Eugenia Ortiz y enfermeras auxiliares encargadas del servicio de consulta externa del Hospital General de Medellín por su valiosa colaboración en la recolección de pacientes.
- A Metrosalud por permitirnos extender la investigación a las Unidades Intermedias de Belén y Buenos Aires.
- Y especialmente a las pacientes porque sin ellas hubiera sido imposible la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. JUBIZ, H. Alfonso. *Obstetricia y Ginecología: Hipertensión Inducida por el Embarazo (Capítulo 19)*. Ed. Carvajal, ed. 5a., Medellín, 1985. pags 273-294.
2. GANT, N.F. DALEY, L., CHAND, WHELEY, P.J., MAC DONALD P.C. A Study of Angiotensin II Pressor Response Throughout Primigravic Pregnancy. *The Journal of Clinical Investigation*, 1973, 52, 2682-2689.
3. GUSDON J.P., ANDERSON S.G., MAY W.J. A Clinical Evaluation of the "Roll-Over Test" for Pregnancy-Induced Hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1977, 127, 1-9.
4. PHELAN J.P., EVERIDGE G.J., WILDER T.L., NEWMAN S. Is the Supine Pressor Test an Adequate Mean of Predicting Acute Hypertension in Pregnancy? *American Journal Obstetrics an Gynaecology*, 1977, 128, 179-178.
5. THOMPSON D.S., MULLER-HEUBACH E. Use of Supine Pressor Test to Prevent Gestational Hypertension in Primigravic Woman. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1979, 131, 661-664.
6. EVERETT R.B., WORLEY R.J., MAC DONALD P.C., GANT N.F. Effect of Prostaglandin Synthetase Inhibitors on Pressor Reponse to Angiotensin II in Human Pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1978, 46, 1007-1009.
7. LUBBE W.F. Low-Dose Aspirin in Prevention of Toxemia of Pregnancy. Does It Have a Place? *Obstetrical and Gynecology Survey* 400-401.
8. ORLAND M., SALTMAN R. *Manual de Terapéutica Médica*. Departamento de Medicina de la Universidad de Washington. Ed. Salvat, 6a. Ed., Barcelona, 1987. Pag 78.
9. LUBBE W.F. Low-Dose Aspirin in Prevention of Toxemia of Pregnancy. Does it Have a Place? *Drugs* 1987, 34 515-518.
10. ROJAS M. *William, Inmunología*. 5a. ed. Bogotá, Fondo Educativo Interamericano, 1985. Pag. 65.
11. HARLEY, S.P., BEVAN, J., COCKBILL, S.R., HEPTINSAL, S. A Regimen for Low-Dose Aspirin. *British Medical Journal*, 1982, 285, 1299-1302.
12. SCHIFF E., PELEG E., GOLDENBERG M. AND CO. The use of Aspirin to Prevent Pregnancy - Induced Hypertension and Lower the Ratio of thromboxane A2 to Prostacyclin in Relatively High Risk Pregnancies. *The New England Journal of Medicine*, 1989, 321, 951-956.
13. TRUDINGER B.J., COOK C.M., THOMPSON R.S. AND CO. Low-Dose Aspirin Therapy Improves fetal Weight in Umbilical Placental Insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1988, 3, 681-685.



INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

EVENTOS II SEMESTRE 1992

- Julio 31, Agosto 1: III Curso de Medicina Fetal
Agosto 21: Jornada Pediátrica
Septiembre 18 y 19: 9º Curso de Medicina "Ginecoobstetricia"

INFORMES:

EDUCACION CONTINUA MEDICINA

TEL. 268 37 11