



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

CONSENSO DE LA FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL (FECOPEN) PARA USO DE ASA EN LA PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA, BOGOTÁ 2022

Autores

Saulo Molina Giraldo, M.D, MsC, PhD(s)
Issis judith Villa Villa, M.D
Roberto Zapata, M.D
Mauricio Orozco, M.D
Nataly Velásquez Muñoz, M.D
Diana Alfonso, M.D MsC
Wilma Castilla Puentes, M.D
Jose Luis Pérez, M.D, MpH
Oscar Ordoñez, M.D
Oscar Zuluaga, M.D
Jesús Andrés Benavides, M.D, PhD
Carol Gisela Rueda Ordoñez, M.D
Armicsón Felipe Solano, M.D
Dario Santacruz, M.D
Juan Pablo Alzate Granados, M.D, MsC

Facilitadores: Miguel Parra M.D. PhD, Dahiana Gallo Gordillo M.D., PhD

Integrantes del consenso nacional de la Federación Colombiana De Perinatología Y
Medicina Materno Fetal (FECOPEN)

Correspondencia:

Saulo Molina Giraldo, saulo.molina@urosario.edu.co, smolina@fucsalud.edu.co

Juan Pablo Alzate, jpalzategr@unal.edu.co



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

PROFESIONALES DE LA SALUD	Ginecobstetras, Medicina Materno fetal, Medicos de control prenatal, Medicos familiares de atencion, Medicos de atencion hospitalaria de paciente obstétrica, profesionales de control prenatal.
CIE 10	O100 hipertension esencial preexistente que complica el embarazo, el parto y el puerperio O104 hipertension secundaria preexistente que complica el embarazo, el parto y el puerperio O109 hipertension preexistente no especificada, que complica el embarazo, el parto y el puerperio O13x hipertension gestacional (inducida por el embarazo) sin proteinuria significativa o141 preeclampsia severa O149 preeclampsia, no especificada o140 preeclampsia moderada
NIVEL DE ATENCION	PRIMERO, SEGUNDO Y TERCER NIVEL
USUARIOS POTENCIALES	Ginecobstetras, Urgencias medico quirúrgicas, perinatologos, especialista en Medicina Materno Fetal, personal de salud en formación, enfermeras de control prenatal
ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA DEL CONSENSO	FEDERACION COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGIA Y MEDICINA MATERNO FETAL - FECOPEN
POBLACION BLANCO	PACIENTES GESTANTES, FETO COMO PACIENTE EN LA POBLACION COLOMBIANA
FUENTE FINANCIAMIENTO	GRUPO PROCAPS
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERACIONES	Educación para la salud Medidas de prevención Criterios diagnósticos Recomendaciones terapéuticas
IMPACTO ESPERADO EN LA SALUD PUBLICA COLOMBIANA	Mejorar la calidad de vida de la madre y su hijo Diagnóstico temprano Posibilidades terapéuticas Tratamiento especifico y oportuno Optimización de recursos Reducción de complicaciones Remisión oportuna y efectiva Prevención de secuelas
METODOLOGIA	Búsqueda sistemática de la literatura Evaluación de guías previas Consenso no formal de expertos por medio de una metodología Delphi panel modificada



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Resumen

Introducción: la preeclampsia es una enfermedad multisistémica del embarazo, caracterizada por la presencia de hipertensión gestacional acompañada por 1 o más de las siguientes condiciones: Proteinuria (relación proteinuria/creatinuria ≥ 30 mg / mol; ≥ 300 mg / 24 horas; o ≥ 2 + en tira reactiva), Disfunción de órganos maternos, que incluye: lesión renal aguda (creatinina ≥ 90 μ mol / L; 1 mg / dL); compromiso hepático (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa > 40 UI / L) con o sin dolor en cuadrante superior derecho o dolor abdominal epigástrico; complicaciones neurológicas (eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, cefalea intensa y escotomas visuales persistentes); o complicaciones hematológicas (trombocitopenia-recuento de plaquetas < 150000 / μ L, coagulación intravascular diseminada, hemólisis), disfunción útero-placentaria (como restricción del crecimiento fetal, análisis anormal de la onda Doppler de la arteria umbilical, o mortinato). La prevención de la enfermedad ha sido preocupación de los modelos de atención en salud y más de los que incluyen patología en la cual haya compromiso del resultado materno perinatal. Se ha descrito que el ASA (un inhibidor de la ciclooxigenasa con propiedades antiinflamatorias y antiplaquetarias) podría tener un impacto en la prevención de esta entidad. El propósito de este documento es resumir la evidencia y brindar recomendaciones actuales sobre el uso de ASA en la prevención de preeclampsia.

Métodos: La FECOPEN convocó a una reunión nacional de expertos con el propósito de crear un consenso no formal basados en una revisión de la literatura con la elaboración de un cuestionario con preguntas relevantes para brindar recomendaciones actuales sobre el uso de ASA para la prevención de preeclampsia.

Resultados: Se elaboró un cuestionario de 30 preguntas. Se logró consenso en 28 de estas.

Se presenta la discusión respectiva.

Discusión: El uso diario de ASA en prevención de la preeclampsia se considera seguro y se asocia con una baja probabilidad de complicaciones maternas o fetales graves, o ambas, relacionadas con su uso. Las mujeres con riesgo de preeclampsia se definen en función de la presencia de uno o más factores de alto riesgo (antecedentes de preeclampsia, gestación multifetal, enfermedad renal). La evidencia actual no respalda el uso profiláctico de ASA en ausencia de factores de alto riesgo para la preeclampsia. Adicionalmente, su efectividad es aun debatida en la prevención de la pérdida temprana del embarazo, la restricción del crecimiento fetal, la muerte fetal o el parto prematuro.

Conclusión: El ASA a dosis de 150 mg cada 24 horas es una intervención efectiva y segura en mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia. Esta intervención debe iniciarse antes de la semana 16 y suspenderse al finalizar la semana 36.

Palabras claves: Pre-Eclampsia, Ácido acetilsalicílico, prevención primaria, consenso



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Abstract

Introduction: Preeclampsia is a multisystem disease of pregnancy, characterized by the presence of gestational hypertension accompanied by 1 or more of the following conditions: Proteinuria (proteinuria/creatinuria ratio ≥ 30 mg/mol; ≥ 300 mg/24 hours; or ≥ 2 + on dipstick), Maternal organ dysfunction, including: acute kidney injury (creatinine ≥ 90 μ mol/L; 1 mg/dL); hepatic compromise (alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase >40 IU/L) with or without right upper quadrant pain or epigastric abdominal pain; neurological complications (eclampsia, altered mental status, blindness, stroke, clonus, severe headache, and persistent visual scotomas); or hematologic complications (thrombocytopenia-platelet count $<150,000/\mu$ L, disseminated intravascular coagulation, hemolysis), uteroplacental dysfunction (such as fetal growth restriction, abnormal umbilical artery Doppler wave analysis, or stillbirth). The prevention of the disease has been a concern of health care models and more than those that include pathologies in which there is a compromise of the perinatal maternal outcome. It has been described that ASA (a cyclooxygenase inhibitor with anti-inflammatory and antiplatelet properties) could have an impact on the prevention of this entity. The purpose of this document is to summarize the evidence and provide current recommendations on the use of ASA in the prevention of pre-eclampsia.

Methods: FECOPEN convened a national meeting of experts with the purpose of creating an informal consensus based on a review of the literature with the development of a questionnaire with relevant questions to provide current recommendations on the use of ASA for the prevention of preeclampsia.

Results: A 30-question questionnaire was developed. Consensus was reached on 28 of those questions.

Discussion: Daily use of ASA in prevention of preeclampsia is considered safe and is associated with a low probability of serious maternal or fetal complications, or both, related to its use. Women at risk of preeclampsia are defined based on the presence of one or more high-risk factors (history of preeclampsia, multifetal gestation, kidney disease). Current evidence does not support the prophylactic use of ASA in the absence of high risk factors for pre-eclampsia. Additionally, its effectiveness is still debated in the prevention of early pregnancy loss, fetal growth restriction, fetal death or premature delivery.

Conclusion: ASA at a dose of 150 mg every 24 hours is an effective and safe intervention in pregnant women at risk of preeclampsia. This intervention should be started before week 16 and discontinued at the end of week 36.

Keywords: Preeclampsia, Acetylsalicylic acid, primary prevention, consensus



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

INTRODUCCIÓN

Cada año los trastornos hipertensivos durante el embarazo son responsables de unas 50 000 muertes maternas y 900 000 perinatales, además de constituir una predisposición a presentar complicaciones cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y diabetes mellitus en el futuro. La preeclampsia es una enfermedad grave con una prevalencia aproximada de 2% al 7%, su presencia confiere riesgos elevados de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal; por lo que es descrita como la mayor causa de restricción en el crecimiento fetal (RCIU), de indicación de parto prematuro y de muerte fetal intrauterina. La mortalidad asociada a preeclampsia es de 5 a 9 veces mayor en los países en vía de desarrollo (1)

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica del embarazo, caracterizada por la presencia de hipertensión gestacional acompañada por 1 o más de las siguientes condiciones: Proteinuria (relación proteinuria/creatinuria ≥ 30 mg / mol; ≥ 300 mg / 24 horas; o $\geq 2+$ en tira reactiva), Disfunción de órganos maternos, que incluye: lesión renal aguda (creatinina ≥ 90 μ mol / L; 1 mg / dL); compromiso hepático (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa > 40 UI / L) con o sin dolor en cuadrante superior derecho o dolor abdominal epigástrico; complicaciones neurológicas (eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, cefalea intensa y escotomas visuales persistentes); o complicaciones hematológicas (trombocitopenia-recuento de plaquetas < 150000 / μ L, coagulación intravascular diseminada, hemólisis), disfunción útero-placentaria (como restricción del crecimiento fetal, análisis anormal de la onda Doppler de la arteria umbilical, o mortinato). La prevención de la enfermedad ha sido preocupación de los modelos de atención en salud y más de los que incluyen patología en la cual haya compromiso del resultado materno perinatal. Se ha descrito que el ASA podría tener un impacto en la prevención de esta entidad.

Por otro lado, el ASA es un inhibidor de la ciclooxigenasa con propiedades antiinflamatorias y antiplaquetarias. El ASA se ha utilizado durante el embarazo con mayor frecuencia para prevenir o retrasar la aparición de la preeclampsia. Otras indicaciones



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

sugeridas para el ASA en dosis bajas han incluido la prevención de la muerte fetal, la restricción del crecimiento fetal, el parto prematuro y la pérdida temprana del embarazo. Las revisiones sistemáticas recientes del uso de ASA en dosis bajas durante el embarazo han mejorado nuestra comprensión del papel del ASA en dosis bajas en cada una de estas situaciones clínicas (2). A pesar de esto, el uso de ASA en dosis bajas en la práctica clínica obstétrica sigue siendo variado (2-4). Se ha propuesto el uso de ASA para la prevención de la preeclampsia en mujeres con alto riesgo de desarrollar esta condición, y este alto riesgo se ha definido con base en la presencia de al menos un factor de riesgo – escribir aquí entre parentesis los factores de riesgo descritos en el siguiente párrafo – o mediante un calculo de riesgo multivariado ofertado como tamizaje universal durante el primer trimestre. Entre los factores de riesgo para el uso de ASA en el embarazo para prevenir preeclampsia son la gestación multifetal, hipertensión crónica, diabetes mellitus tipo 1 o 2, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune con posibles complicaciones vasculares (síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico).

El objetivo de este consenso desarrollado por la FECOPEN fue revisar la literatura de los más recientes e impactantes estudios y meta análisis en términos de eficacia y seguridad del ASA en la prevención de preeclampsia de acuerdo con sus indicaciones y teniendo en cuenta los diferentes escenarios clínicos, así como la discusión acerca de la vía de administración, dosis, efectos secundarios y contraindicaciones brindando recomendaciones actuales sobre el uso de ASA para prevención de preeclampsia

MATERIALES Y MÉTODOS

FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales con el propósito de realizar un consenso para identificar la información más relevante con respecto al uso de ASA en prevención de preeclampsia. Se realizó una reunión de expertos nacionales afiliados a la Federación Colombiana de Perinatología y Medicina Materno Fetal – FECOPEN. Los participantes incluyeron 17 expertos entre los cuales se encontraban: Ginecobstetras, Especialistas en Medicina Materno Fetal, Magister en Investigación y Docencia, Magister en Bioética, Magister en Salud Pública, Magister en Epidemiología Clínica y Dos



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Participantes con Doctorado. Nos orientamos con base en la Guía metodológica adopción-adaptación de guías de práctica clínica del ministerio de salud publicadas en el año 2017 (5).

Estrategia para formular las preguntas

Tres expertos definieron los aspectos fundamentales de la prevención de la preeclampsia con el uso de ASA. Con base en lo anterior y con el acompañamiento del asesor metodológico se siguió la metodología PICOS (Paciente, Intervención, Comparación, Desenlace, Estudios) para elaborar un listado exhaustivo de preguntas relacionadas con cada uno de los ejes temáticos. Una vez definidas las preguntas, se procedió a buscar la evidencia disponible para cada una de ellas.

Búsqueda y tamizaje de la evidencia

Se realizó una búsqueda de guías ya existentes en el repositorio institucional de Guías de Práctica Clínica (GPC) del ministerio de salud y de protección social, con resultado negativo, procediendo entonces a realizar los siguientes pasos.

Búsqueda sistemática de guías de práctica clínica basadas en la evidencia en bases de datos bibliográficas computarizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Índice Médico Español, Cochrane Library); artículos de revisión y meta-análisis; artículos originales (publicaciones preliminares o completas) en publicaciones primarias; publicaciones secundarias: resúmenes de artículos publicados en otras revistas como originales (EvidenceBased Medicine, ACP Journal Club, etc.); resúmenes de congresos; tesis doctorales (registro de publicaciones de facultades); libros de texto sobre el tema; contactos personales con expertos, sociedades científicas, grupos de trabajo, etc.; agencias financiadoras (FIS, CICYT, fundaciones, etc.); registros de ensayos clínicos (Ministerio de Salud, Colaboración Cochrane, registros monográficos, entre otros); industria farmacéutica; búsquedas manuales a partir de las citas bibliográficas de los artículos originales elaborando un cuestionario de 30 preguntas (ver anexo), las cuales fueron diseñadas teniendo en cuenta los temas más relevantes que incluyeran el uso del ASA.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Organismos desarrolladores de GPC: NICE (<https://www.nice.org.uk/>), WHOLIS; organismos organizadores de GPC: CMA infobase (<https://joulecma.ca/cpg/homepage>), Guidelines international Network (<https://g-i-n.net/>). Se incluyeron artículos en idioma inglés o español y publicado en los últimos 10 años.

Se realizó una primera reunión en la que se incluyeron 17 expertos de los cuales tres actuaron en calidad de facilitadores y moderadores del debate. Se diseñaron 30 preguntas que fueron enviadas a los 11 especialistas mencionados los cuales respondieron el mismo teniendo la evidencia científica más adecuada y disponible en el momento de la respuesta y la experiencia propia de cada uno.

Se realizó una tabulación de las respuestas. De acuerdo con lo universalmente aceptado, se definió consenso cuando hubo acuerdo en el 80% o más de los participantes, esto es 9 de 11. En caso de no haber sido logrado en primera instancia, se realizó una discusión argumentada justificando las respuestas hasta lograr consenso. Los resultados del consenso no formal y las conclusiones de los artículos seleccionados se discutieron en dos sesiones del consenso no formal de expertos realizado de manera virtual en febrero de 2022. La elaboración del manuscrito fue hecha por dos relatores del consenso. Posterior a la recolección de información de bases de datos, se efectuó una selección de referencias. Se revisaron los títulos y resúmenes de cada uno de los documentos que se encontraron, ajustándose a las preguntas identificadas por los autores, y se seleccionaron aquellos que mejor las respondieran.

Resumen de la evidencia:

Para llevar a cabo este proceso se asignaron responsables para responder a cada una de las preguntas. Cada responsable seleccionó, evaluó y resumió la evidencia más pertinente para dar respuesta a la pregunta y presentar una síntesis de la evidencia encontrada.

Formulación de recomendaciones:

En una reunión de consenso el equipo de trabajo desarrolló las recomendaciones teniendo en cuenta la síntesis presentada por los autores y su experiencia. Una vez se logró el consenso, se establecieron las recomendaciones definitivas con su respectiva sustentación



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

documental. Se integró el documento, que fue sometido a la revisión individual de cada uno de los miembros del equipo, y en una reunión de trabajo se debatieron y aclararon inquietudes y conceptos.

Una vez concluido el proceso, se pasó a la evaluación final. Para desarrollar todos estos pasos se siguió una metodología Delphi modificado. Las recomendaciones emitidas por el grupo de trabajo que desarrolló el consenso tuvieron en cuenta la fortaleza o la confianza que se tiene en que, al seguir la recomendación, se logrará más beneficio que daño en la población objeto del consenso.

Consideraciones Éticas:

Se trata de una investigación sin riesgo según la resolución 8430 de 1993 debido a que se trata de un estudio secundario que no cambia la conducta de tratamiento de los pacientes actuales.

El grupo consistió en médicos que tienen la experticia clínica, metodológica e idoneidad para cumplir los objetivos propuestos en este consenso.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

RESULTADOS

En total se incluyeron 30 preguntas, el listado de preguntas y las respuestas a las mismas se detallan a continuación:

Niveles de prevención

De acuerdo con la OMS (6), las medidas y actividades con un rol en prevenir la aparición de la enfermedad, detener su avance y/o atenuar sus consecuencias una vez establecida, pueden clasificarse en tres niveles:

- Prevención primaria
- Prevención secundaria
- Prevención terciaria

La prevención primaria se refiere a las actividades enfocadas a evitar la aparición de una enfermedad mediante el control de sus factores causales, factores predisponentes o condiciones determinantes para evitar o disminuir la exposición del individuo al factor nocivo hasta niveles no dañinos para la salud (6-8).

Su importancia radica en la capacidad de disminuir la incidencia de la enfermedad al intervenir antes de la existencia de efectos sobre la salud. En general, las estrategias de prevención primaria tienden a ser costo-efectivas e impactan favorablemente sobre las tasas de morbilidad, por ende, en los costos en salud (6-8).

Algunas formas de prevención primaria incluyen la vacunación, la profilaxis posterior a la exposición, la educación sobre exposición o conductas de riesgo y en higiene para la salud, intervenciones en nutrición y en suplementación de la dieta, e incluso, cambios en los determinantes económicos y sociales (6, 7).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La prevención secundaria se refiere al diagnóstico temprano de la enfermedad incipiente (usualmente sin manifestaciones clínicas); busca en individuos aparentemente sanos enfermedades en estadios precoces (preclínica), con el fin de optimizar el tratamiento. Se incluyen aquí el examen periódico y las pruebas de tamizaje (9).

La prevención terciaria incluye las médicas que buscan una recuperación completa de una enfermedad clínicamente manifiesta mediante un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado. Incluye además medidas de rehabilitación física, psicológica y social con el fin de reducir al mínimo el riesgo de secuelas (9).

Medidas de prevención primaria en Medicina Materno Fetal

Carey (10) asegura que el cuidado obstétrico es un paradigma de la medicina preventiva. Durante el cuidado prenatal, la búsqueda de optimizar el resultado del embarazo, hace que la mayoría de visitas médicas se fundamenten en actividades de prevención y que la gestación, se constituya en una oportunidad para cambiar estilos de vida no saludables.

La disminución en 50% en la incidencia de isoinmunización por Rh durante la segunda mitad del siglo XX, es ejemplo de la implementación exitosa de medidas de prevención primaria en Medicina Materno Fetal (11). En Colombia, a esta estrategia, se suman en los lineamientos nacionales, múltiples actividades de prevención primaria durante la gestación, entre otras: la educación en los cursos de preparación para la maternidad y la paternidad, las recomendaciones para evitar infecciones virales y parasitarias, la suplementación con micronutrientes, el uso de ASA en pacientes con riesgo de enfermedad hipertensiva, la vacunación contra tétanos, tosferina y de más reciente implementación, la vacunación contra el COVID-19 (12).

A continuación, se presentan algunos ejemplos.

- En la prevención de defectos congénitos existen estrategias poblacionales e individuales. Las estrategias poblacionales más reconocidas son el fortalecimiento de ácido fólico en diferentes alimentos y en las medidas individuales están el evitar el consumo de alcohol, tabaco, sustancias psicoactivas y mantener un estilo de vida saludable (13).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- La macrosomía fetal se relaciona con un riesgo incrementado de complicaciones maternas y morbilidad neonatal. Para esto existen estrategias de prevención primaria como son dieta equilibrada, actividad física regular y se recomienda realizar una adecuada anamnesis con el objetivo de: detectar precozmente los factores de riesgo; en pacientes diabéticas, conseguir un control glicémico óptimo; en caso de obesidad, disminuir el peso pregestacional; en pacientes con peso normal, evitar un incremento exagerado de peso durante la gestación (13).
- Con respecto a enfermedades infecciosas como la toxoplasmosis existen estrategias de prevención primaria como son la identificación de los factores de riesgo: exposición a gatos, alimentos contaminados, beber agua no tratada y las medidas higiénicas como estrategia para evitar la infección por *Toxoplasma Gondii* (14).
- En el parto pretérmino también existen estrategias claramente identificadas para la prevención primaria como son: identificar el antecedente de parto pretérmino, detectar tempranamente la bacteriuria asintomática e infección vaginal por *Gardnerella* y tratarlas (15). También la realización de pruebas de funcionamiento cervical como son la Cervicometría en pacientes asintomáticas para identificar las posibles pacientes que tendrán parto pretérmino y requieran terapia con progesterona (15).
- En el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido prematuro, se definió claramente como estrategia de prevención primaria la utilización de corticoides entre las 24 semanas y 33.6 semanas, en el feto con inminencia de parto prematuro en los siguientes 7 días con una clara reducción en la morbilidad neonatal (15).
- En mortalidad materna se han identificado estrategias para identificar las poblaciones con mayor probabilidad: estrategias poblacionales de acceso a sistemas de salud, controles prenatales y parto hospitalario. Además, se ha instruido al personal de salud para la identificación de pacientes con mayor probabilidad de hemorragia obstétrica, acretismo, preeclampsia-eclampsia, eventos tromboticos y sepsis durante el embarazo y la reducción en la realización del aborto clandestino (16).
- La identificación de factores de riesgo para preeclampsia, en conjunto con el uso de marcadores biofísicos (toma de TA sistólica y diastólica y Doppler de arterias



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

uterinas) y bioquímicos (Factor de crecimiento placentario) y posteriormente la aplicabilidad de calculadoras altamente avaladas para la identificación de la paciente con alto riesgo como lo es la propuesta de identificación de riesgo de la Fetal Medicine Foundation, avalada y propuesta por la FIGO (17).

- Prevención de la transmisión vertical de infecciones (Lues, toxoplasma, entre otras.)
- El cribado de anemia, mediante la determinación de hemoglobina/hematocrito.
- Prevención de preeclampsia en mujeres con alto riesgo, mediante uso de ácido acetil salicílico 150 mg/día iniciando antes de semana 16 de gestación.
- Administración de inmoglobulina anti-D en pacientes de riesgo de isoimmunización
- Prevención de parto pretérmino
- Cribado de bacteriuria asintomática
- Cribado de diabetes gestacional
- Ecografía obstétrica en la semana 12 de gestación para cribado de gestaciones múltiples y cromosomopatías (18).

Ácido acetil salicílico

El ácido acetil salicílico es un inhibidor de la prostaglandina endoperoxidasa H sintetasa, también conocida como ciclooxigenasa (COX) la cual existe en dos isoformas, la COX - 1 y la COX -2. Estas enzimas transforman el ácido araquidónico (AA) en prostaglandinas PGG2 y PGH2. A su vez la PGH2 se metaboliza en PGE2, PGD2, PGF2, PGI2 o tromboxano A2 (TXA2). Estos cinco metabolitos finales del AA son importantes para el mantenimiento de la homeostasis del organismo. El TXA2, por ejemplo, modifica la vascularización del músculo liso, función plaquetaria, vasoconstricción, vasodilatación y los procesos de agregación. También se ha asociado a el ASA con aumento de la producción de factor de crecimiento placentario. La alteración de la función de la COX por



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

parte del ácido acetil salicílico ha demostrado también tener efectos en la prevención primaria de eventos cardiovasculares, cáncer gastrointestinal, alteraciones psiquiátricas y disfunción placentaria (19, 20).

Usos del ASA

El ASA sola o combinada con otros medicamentos es usada en múltiples condiciones médicas como: analgésico, anti inflamatorio, antipirético, prevención y manejo de la enfermedad coronaria, disminución del riesgo de cáncer gastrointestinal, complemento en el manejo en trasplantados renales, disminución del riesgo de preeclampsia y en el manejo de condiciones psiquiátricas como Alzheimer y Parkinson (21).

- a. Antiinflamatorio: El ASA es un inhibidor no selectivo de ambas isoformas de la ciclooxigenasa, pero el salicilato, el producto metabólico normal de el ASA en el cuerpo, es menos eficaz en la inhibición de ambas isoformas. Los salicilatos que no son acetilados pueden tener funciones en la eliminación de radicales del oxígeno. El ASA inhibe irreversiblemente a la COX-1, modifica la actividad enzimática de la COX-2 e inhibe la agregación plaquetaria, no así las especies no acetiladas del salicilato.

Por lo general, la COX-2 produce los prostanoïdes, la mayoría de los cuales son proinflamatorios. Al ser modificada por el ASA, la COX-2 produce en cambio lipoxinas, que tienden a ser antiinflamatorias. Los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) más recientes se han desarrollado para inhibir la COX-2 solamente y así reducir los efectos secundarios gastrointestinales de la inhibición de la COX-1.

También interfiere con los mediadores químicos del sistema calicreína-cinina, por lo que inhibe la adherencia de los granulocitos sobre la vasculatura que ha sido dañada, estabiliza los lisosomas evitando así la liberación de mediadores de la inflamación e inhibe la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos (22).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- b. Analgésico: El ASA es más eficaz reduciendo el dolor leve o de moderada intensidad por medio de sus efectos sobre la inflamación y porque es probable que pueda inhibir los estímulos del dolor a nivel cerebral subcortical (22).
- c. Antipirético: El ASA reduce la fiebre, mientras que su administración solo afecta ligeramente a la temperatura normal del cuerpo. Los efectos antipiréticos de el ASA probablemente están mediados tanto por la inhibición de la COX en el sistema nervioso central como por la inhibición de la interleucina-1, liberada por los macrófagos durante los episodios de inflamación (22).
- d. Antiagregante plaquetario: Las dosis bajas de ASA, de 81 mg diarios, producen una leve prolongación en el tiempo de sangrado, que se duplica si la administración de el ASA continúa durante una semana. El cambio se debe a la inhibición irreversible de la COX de las plaquetas, por lo que se mantiene durante toda la vida de las mismas (entre 8 y 10 días). Esa propiedad anti agregante plaquetaria hace que el ASA sea útil en la reducción de la incidencia de infartos en algunos pacientes. Son suficientes 40 mg de ASA al día para inhibir una proporción adecuada de tromboxano A₂, sin que tenga efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandina I₂, por lo que se requerirán mayores dosis para surtir efectos antiinflamatorios (22).

Entre sus otros usos se encuentran:

- Alivio del dolor leve y moderado de origen variados, como el dolor de cabeza, dolor menstrual, dolores relacionados con el resfriado común y dolores musculares.
- Enfermedad de Kawasaki, especialmente durante la fase febril.
- Fiebre reumática, artritis reumatoide
- Enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso
- Otros trastornos inflamatorios de las articulaciones
- Protección cardiovascular: disminuye la incidencia de eventos isquémicos, la angina inestable, la trombosis de arterias coronarias con infarto agudo al miocardio y la trombosis secundaria a un bypass coronario con una dosis baja (75-162 mg) (23).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Papel del ASA en la prevención de la Preeclampsia

El fundamento para recomendar la profilaxis con ASA en Pre eclampsia (PE) es la teoría de que el vaso espasmo y las anomalías de la coagulación en la PE se deben en parte a un desequilibrio en la relación TXA2 / prostaciclina (24). La PE se asocia con vaso espasmo y activación de los sistemas de coagulación-hemostasia. La activación plaquetaria aumentada juega un papel central en la instalación de la enfermedad y refleja anomalías en el equilibrio tromboxano-prostaciclina. Por lo tanto, varios autores han utilizado la manipulación farmacológica para alterar la proporción mencionada en un intento de prevenir o mejorar el curso de la enfermedad (24).

El papel del ASA en la prevención de la preeclampsia se basa fundamentalmente en inclinar la balanza entre tromboxano A2 (TXA2) / Prostaciclina (PGI2), a favor de la PGI2. El tromboxano A2 (TXA2) es producido por las plaquetas, y también por la placenta, y es en gran parte responsable de la vasoconstricción, la inducción de la remodelación vascular y del aumento de la agregación y adhesión plaquetarias. La prostaciclina es un vasodilatador e inhibe la remodelación vascular, la agregación plaquetaria y la adhesión plaquetaria. Al ser muy corta la vida media del ASA, la neo-síntesis de COX permite la reanudación de la producción de prostaglandinas unas horas después de una dosis de ASA, por lo que el endotelio recupera su estado fisiológico para sintetizar COX, lo que asegura la secreción basal de PGI2. Por otra parte, las plaquetas, donde se sintetiza TXA2, son anucleares y, por ende, incapaces de compensar este estado de acetilación. Por lo tanto, la inhibición de la COX durará toda la vida de la plaqueta, es decir, de 7 a 10 días, inclinando la balanza TXA2 / PGI2 a favor de PGI2, pero sin impacto en la producción de PGI2. Esto explica la paradoja de el ASA, que tiene una vida media corta, pero un efecto prolongado sobre la agregación plaquetaria (25). La administración de 50 mg de ASA puede reducir la producción de TXA2 en más del 95% de los casos sin alterar la producción de prostaciclina, mientras que 100 a 300 mg de ASA al día inhibieron por completo la producción de TXA2 (25).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

El ácido acetilsalicílico ha demostrado disminuir el riesgo de desarrollar preeclampsia y sus complicaciones, estudios recientes han mostrado disminución de la preeclampsia proteinúrica: 16 casos menos por 1000 mujeres tratadas, (RR) 0,82, IC del 95%: 0,77-0,88. Reducción de muerte fetal o neonatal: 5 muertes menos por cada 1000 mujeres tratadas, RR 0,85, IC del 95%: 0,76-0,95. Reducción del parto prematuro menor de 37 semanas: 16 casos menos por 1000 mujeres tratadas, RR 0,91, IC del 95%: 0,87-0,95. Reducción de los resultados maternos y neonatales adversos graves compuestos: 20 casos menos por 1000 mujeres tratadas, RR 0,90, IC del 95%: 0,85-0,96 (26).

El estudio ASPRE reportó una disminución del 62% en la incidencia de preeclampsia pretérmino en mujeres de alto riesgo de padecer la enfermedad que recibieron ASA 150 mg al día entre las 11-14 semanas y las 36 semanas de edad gestacional, pero no mostró efectos significativos en la incidencia de preeclampsia al término (27).

Existe además una evidencia creciente que sugiere que la invasión trofoblástica subóptima conduce a un desequilibrio entre los factores angiogénicos y anti angiogénicos, causando inflamación generalizada y daño endotelial, aumento la agregación plaquetaria y eventos trombóticos con infartos placentarios. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que el efecto del ASA en la inhibición de la inflamación y la agregación plaquetaria podría ser útil para prevenir o tratar la preeclampsia (27).

Mecanismo de acción del ASA en la paciente preeclámpsica

El ASA es un fármaco anti plaquetario como se mencionó. Al procesar la prostaglandina H₂, las plaquetas producen tromboxano, que induce agregación y vasoconstricción. La ciclooxigenasa (COX) es la enzima necesaria para la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina H₂. En concentraciones bajas (75-150 mg por día) y durante períodos más largos, el ASA acetila rápidamente y selectivamente un residuo de serena en COX, lo que lleva a su inhibición irreversible. In vitro, la COX plaquetaria es más sensible a la inhibición por dosis bajas de ASA (<80 mg) que la COX endotelial vascular, Esta selectividad bioquímica de el ASA en dosis bajas parece estar relacionada con su cinética inusual, que da como resultado la acetilación de las plaquetas expuestas a concentraciones más altas. Los beneficios de el ASA en la prevención de La **PE** y sus complicaciones



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

vasculares derivan tanto de su acción antiinflamatoria como de su efecto sobre el restablecimiento del equilibrio entre tromboxano y prostaciclina (26).

El efecto del ASA es dosis dependiente. El uso de bajas dosis (75-150 mg) tiene un efecto antitrombótico y propiedades antiinflamatorias, sin riesgo de teratogenicidad, y el uso de dosis altas mayor 1000 mg, produce un efecto antiinflamatorio, pero con evidencia de teratogenicidad.

Ante la evidencia de que la preeclampsia puede desencadenarse por una mala placentación, con una invasión trofoblástica subóptima, lo cual conlleva a un desequilibrio de proteínas angiogénicas y antiangiogénicas, desencadenando inflamación generalizada, daño endotelial, aumento de la agregación plaquetaria y de eventos trombóticos con infartos placentarios, se ha planteado que el uso de ASA a dosis bajas (75-150 mg) acetila de forma irreversible la COX1, disminuyendo así la síntesis plaquetaria de Tromboxano A2. Esta inversión de la relación TX A2/prostaciclina promueve la vasodilatación y conduce a la inhibición de la agregación plaquetaria y el consiguiente efecto antitrombótico.

Otros mecanismos descritos del ASA son interferir en la producción de citoquinas trofoblásticas, modulando su secreción, reduciendo la apoptosis y la diferenciación prematura del trofoblasto e induce la producción de ATLs (lipoxinas desencadenadas por ASA) con efectos antioxidantes, inmunomoduladores y antiinflamatorios.

Estudios recientes refieren que previene la respuesta inflamatoria inducida por el plasma sobre las células endoteliales de la mujer preecláptica (4, 28).

Indicaciones para iniciar ASA

El uso de ASA para la prevención de preeclampsia está indicado en pacientes con alto riesgo de presentar la enfermedad. Se han establecido criterios epidemiológicos y clínicos para determinar cuáles son las pacientes de alto riesgo.

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMMF) (4) consideran pacientes de alto riesgo quienes tienen 1



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

de los factores de alto riesgo o varios factores de riesgo moderado; los factores considerados de alto riesgo son:

- a) Embarazo previo con preeclampsia, especialmente de inicio temprano y con un resultado adverso.
- b) Gestación multifetal.
- c) Hipertensión crónica.
- d) Diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- e) Enfermedad renal crónica.
- f) Enfermedad autoinmune con posibles complicaciones vasculares (síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico).

Los factores de riesgo moderado son:

- a) Nuliparidad.
- b) Obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$).
- c) Antecedentes familiares de preeclampsia en la madre o hermana.
- d) Edad ≥ 35 años.
- e) Características sociodemográficas (raza afroamericana, nivel socioeconómico bajo).
- f) Factores de riesgo personales (p. Ej., Embarazo previo con bajo peso al nacer o feto pequeño para la edad gestacional, resultado adverso en gestación anterior [p. Ej., Muerte fetal], intervalo > 10 años entre embarazos).

Las guías NICE considera una paciente de alto riesgo para desarrollar preeclampsia si tiene algún factor de alto riesgo o dos factores de riesgo moderado; los factores de alto riesgo son:

- a) Antecedentes de enfermedad hipertensiva en un embarazo anterior
- b) Enfermedad renal crónica



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- c) Enfermedad autoinmune
- d) Diabetes mellitus
- e) Hipertensión crónica

Los factores de riesgo moderado son:

- a) Nuliparidad
- b) Edad ≥ 40 años
- c) Periodo intergenésico > 10 años
- d) Índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 kg / m²
- e) Antecedentes familiares de preeclampsia.
- f) Embarazo múltiple.

Otra alternativa de tamizaje ha sido desarrollada por the fetal medicine foundation (FMF), la cual permite la estimación de riesgo específico para cada paciente, basado en la combinación de factores de riesgo maternos, con variables biofísicas y bioquímicas (factores de riesgo materno, índice de pulsatilidad de la arteria uterina, tensión arterial media, factor de crecimiento placentario) mostrando tasas de detección para preeclampsia < 32 semanas de 89%, < 37 semanas de 75% y ≥ 37 semanas del 47%, con una tasa de falsos positivos del 10% (10). La validez de este tamizaje ha sido confirmada en estudios multicéntricos encontrando tasas de detección para preeclampsia < 32 semanas de 100% (95% CI, 80–100%), < 37 semanas de 75% (95% CI, 62–85%) y ≥ 37 semanas del 43% (95% CI, 35–50%), con una tasa de falsos positivos del 10% (11).

Al comparar estos diferentes métodos de tamizaje (ACOG, NICE y FMF) un estudio mostró que el algoritmo usado por FMF fue mejor en detección de preeclampsia que los recomendados por NICE y ACOG. (12). Considero que ante esta evidencia el modelo de tamizaje para preeclampsia del FMF debe ser usado en los sitios donde se disponga de los elementos necesarios para su aplicación. En caso de no contar con disponibilidad de marcadores bioquímicos o doppler de arterias uterinas, el tamizaje se debe realizar con



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

factores de riesgo maternos combinados con tensión arterial media, con una tasa de detección para preeclampsia pretermino de 50,5%, comparado con 74,8% cuando se usa el tamizaje combinado completo (factores de riesgo materno, TAM, doppler de uterinas, factor de crecimiento placentario, PAPPa) (13)

1. Prevención de preeclampsia: Mujeres clasificadas por estrategias de predicción de preeclampsia como ALTO Riesgo de Preeclampsia pretérmino.

Existe la evidencia desde la publicación en NEJM en 2017: ASA vs Placebo en embarazos de Alto Riesgo para Preeclampsia Pretérmino por medio de un estudio multicéntrico, doble ciego, donde se administró 150mg/día de ASA en 1776 mujeres con identificación de alto riesgo obstétrico, en quienes se realizó el tamizaje de riesgo entre semanas 11-14 con Historia Materna, Métodos Biofísicos: Tensión arterial sistólica y diastólica, Doppler de arterias uterinas (IP promedio) y Métodos Bioquímicos: Factor de crecimiento Placentario y Proteína Plasmática placentaria. Esta estrategia permitió identificar el 76% de las pacientes que tuvieron preeclampsia pretérmino con falsos positivos del 10% y sólo un 40% de las pacientes con preeclampsia a término. Se administró ASA vs Placebo desde las 11-14 sem hasta las 36 sem. El grupo que recibió ASA presentó 1.6% casos de preeclampsia pretérmino (13 de 798) y el grupo placebo 4.3% (35 de 822), con un OR: 0.38 (IC 95%: 0.20-0.74; P:0.004), lo cual corresponde a una reducción del riesgo del 62%. En este ensayo clínico se observó una buena adherencia al tratamiento del 79.9%, regular 14.9% y pobre en un 5.2%. Se requiere una buena adherencia al tratamiento para obtener dicha reducción (29). Otros estudios de predicción publicados posteriormente han demostrado tasas de detección con el algoritmo de FMF de hasta el 91-93% de preeclampsia pretérmino antes de 32 sem (4).

Existen controversias con respecto a esta estrategia por ser considerada por grupos americanos como limitante la estrategia de detección de los embarazos de alto riesgo por condicionar la toma de marcadores bioquímicos como Factor de Crecimiento Placentario y Proteína plasmática placentaria. El colegio americano de Ginecología y Obstetricia – ACOG propone en su publicación de uso de ASA en el embarazo para reducción de preeclampsia una estrategia de



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

selección de pacientes de alto riesgo que incluye sólo la Historia Materna y excluye factores Biofísicos y Bioquímicos¹⁵. Sin embargo, esta estrategia también ha sido muy cuestionada ya que sólo permite identificar el 54% de pacientes con alto riesgo de preeclampsia, al excluir los factores biofísicos y bioquímicos. Esta estrategia, aunque es más económica, no es realmente satisfactoria ya que las pacientes nulíparas se encuentran catalogadas tanto en guías ACOG como en guías NICE como de riesgo moderado y condiciona que se requieran dos factores de bajo riesgo para iniciar terapia con ASA. Sin embargo, se ha evidenciado que el 48% de las pacientes con preeclampsia son nulíparas sin otro factor adicional (30).

2. Se ha demostrado la efectividad del uso de ASA en la prevención de pérdida gestacional recurrente originada por síndrome de anticuerpo anti fosfolípido (31).
3. No se ha demostrado la efectividad en el uso de ASA para pérdida gestacional recurrente de origen desconocido ni para la prevención de óbito de causa inexplicada (31).
4. Es cuestionado el uso de ASA sólo para la prevención de restricción del crecimiento intrauterino (31).

Edad gestacional de inicio

ASA para prevención de preeclampsia debe iniciarse antes de la semana 16. Un meta análisis mostro que ASA a dosis bajas, iniciado a la semana 16 o más temprano fue asociado con una significativa reducción de preeclampsia (riesgo relativo [RR] 0.47, 95% intervalo de confianza [CI] 0.34-0.65, prevalencia de 9.3% en el grupo tratado comparado con 21.3 % en el grupo control) y restricción del crecimiento intrauterino (RR 0.44, CI 0.30-0.65, 7% en el grupo tratado comparado con 16.3% en el grupo control) (32).

El ensayo PREDO, de predicción y prevención de la preeclampsia, se observó que cuando el ASA comenzó a administrarse después de la semana 16 no produjo reducción del riesgo de preeclampsia. En informe final se concluye que una dosis baja de ASA (100 miligramos por día) es un enfoque efectivo y seguro para prevenir la preeclampsia y su forma grave



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

cuando se utiliza antes o a partir de la semana gestacional 16 en las mujeres de alto riesgo (33).

La terapia antes de las 16 semanas reduce el riesgo de la preeclampsia temprana pero no de la tardía, lo que avala la hipótesis de que la administración de ASA antes de esa edad gestacional puede reducir los trastornos de la placentación y disminuir las formas severas y tempranas de la preeclampsia. La edad gestacional de inicio de tratamiento parece tener una relación directa a la no aparición de la preeclampsia, a mayor edad gestacional mayor probabilidad de ocurrencia, y la fuerte relación entre la eficacia del medicamento y la edad gestacional como determinantes en el uso profiláctico del ASA en la preeclampsia (34).

Dosis de uso

La dosis a usarse debe ser 150 mg al día. Un meta análisis publicado por Roberge y colaboradores en 2017 identificó un efecto dosis – respuesta para la prevención de la preeclampsia, la preeclampsia grave y la restricción del crecimiento fetal, con dosis más altas asociadas con una mayor reducción del riesgo, cuando se administraba antes de las 16 semanas de edad gestacional. (35) El estudio ASPRE usó 150 mg al día, mostrando una gran reducción (62%) en la incidencia de preeclampsia pretérmino. (36) La federación internacional de ginecología y obstetricia (FIGO) recomienda el uso de 150 mg de ASA al día para prevención de la preeclampsia.(37)

A) En un meta análisis con un total de 45 ensayos controlados aleatorizados que incluyeron un total de 20.909 mujeres embarazadas asignadas al azar con dosis entre 50 y 150 mg de ASA al día. Cuando se inició el tratamiento con ácido acetilsalicílico a las 16 semanas, hubo una reducción significativa y un efecto dosis-respuesta para la prevención de la preeclampsia (RR, 0,57; IC 95%, 0,43-0,75; $p < 0,001$; R^2 , 44% ; $P = 0,036$), preeclampsia grave (RR, 0,47; IC 95%, 0,26-0,83; $P = 0,009$; R^2 , 100%; $P = 0,008$) y restricción del crecimiento fetal (RR, 0,56 ; IC 95%, 0,44-0,70; $P < 0,001$; R^2 , 100%; $P = 0,044$) y las dosis más altas de ASA se asocian con una mayor reducción de los 3 resultados.(10) La dosis de 150 mg día para prevención de PE quedó a un más demostrado en el estudio ASPRE publicado en año 2017 , donde la variable primaria preeclampsia prematura (<37



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

semanas) ocurrió en 13 participantes (1,6%) en el grupo de ASA, como en comparación con 35 (4,3%) en el grupo de placebo (OR ,0,38; IC 95%, 0,20 a 0,74; P = 0,004) (38).

B) La pre eclampsia supone una carga considerable para las sociedades de términos de costos, pérdida y morbilidad fetal, años de vida y calidad de vida perdida , actualmente la mejor estrategia es solo dar ASA a las pacientes de alto riesgo de desarrollarla , así sea incluyendo los diferentes modelos de predicción con factores angiogenicos se logra reducir el costo incremental del caso de pre eclampsia evitado es \$ 66 949 y \$ 24 723 cuando la prevalencia es 1,7 y 5% respectivamente (39), Con prevalencia del 3%, la detección es más rentable (40).

Consenso: con un 90% de acuerdo se recomienda usar ASA a 150 mg al día, sin embargo, de no tener disponibilidad de esta dosificación se puede utilizar una dosis de 100 mg al día.

Posología del ASA

Los resultados indican que de 100 a 150 mg / d ASA debe ser la dosis mínima recomendada para prevención de complicaciones en el embarazo; la ingestión debe comenzar antes ≤ 16 semanas de gestación; y la dosis deben ser antes de acostarse, esto regula significativamente la tensión ambulatoria y reduce la incidencia de pre eclampsia, esto se debe a que la biología de los seres humanos no es constante, como se postula el concepto de homeostasis , la TA muestra una variación, como resultado de alteraciones cíclicas del día y noche (p. ej. actividad, estrés mental y postura) y fenómenos (por ejemplo, temperatura ambiente, ruido, etc.) más ritmos circadianos endógenos (~24-h) en los nervios, variables endocrinas, endoteliales y hemodinámicas, y renina, angiotensina y aldosterona, el RAAS muestra concentraciones plasmáticas máximas de actividad de renina, enzima convertidora de angiotensina, angiotensina I y II, y aldosterona justo antes o inmediatamente siguiendo la hora habitual del despertar matutino, juega un papel destacado en la regulación y el patrón de la PA de 24 h (41).

Consenso: con un acuerdo del 100% se recomienda dosis de 150 mg una vez al día de forma no fraccionada y antes de acostarse.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Interacciones y condiciones clínicas especiales del ASA

En la tabla 1 se presentan las interacciones medicamentosas.

Condiciones clínicas:

1. Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a alguno de los excipientes de este medicamento, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
2. Úlcera gastroduodenal aguda, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
3. Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
4. Diátesis hemorrágica
5. Pacientes con historia de asma o asma inducida por la administración de salicilatos o medicamentos con una acción similar, particularmente antiinflamatorios no esteroideos.
6. Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
7. Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.
8. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca grave.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Paciente candidata a iniciar ASA 150 mg para la prevención de preeclampsia

Los resultados de varios ensayos pequeños sugirieron que el ASA en dosis bajas puede ser beneficiosa para las mujeres con alto riesgo de preeclampsia (4).

FACTORES DE RIESGO ALTO:

Uso de ASA a dosis bajas con 1 o más de los siguientes:

Historia de preeclampsia, especialmente acompañada de eventos adversos.

- Gestación múltiple
- Hipertensión crónica
- Diabetes tipo 1 o 2
- Enfermedad renal
- Enfermedad autoinmune (Lupus, SAF)

FACTORES DE RIESGO MODERADO

Considerar uso de dosis bajas de ASA en pacientes con más de 1 de los siguientes factores:

- Nuliparidad
- Obesidad (IMC >30)
- Historia familiar de preeclampsia (madre o hermana)
- Características sociodemográficas (Raza negra, bajo nivel socioeconómico)
- Edad: 35 años o >
- Factores de historia personal (bajo peso al nacer o feto pequeño para la edad gestacional, resultados gestacionales previos adversos, intervalo intergenésico mayor a 10 años).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Contraindicaciones relativas o absolutas del ASA

Contraindicaciones absolutas:

- a) Alergia a el ASA o hipersensibilidad conocida a otros salicilatos por alto riesgo de anafilaxis.
- b) Hipersensibilidad conocida a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por sensibilidad cruzada.
- c) Pacientes con pólipos nasales por riesgo de broncoespasmo
- d) Pacientes con diagnóstico de asma con historia de broncoespasmo inducido por ASA.

Contraindicaciones relativas:

- a) Historia de hemorragia gastrointestinal
- b) Úlcera péptica activa
- c) Otras fuentes de hemorragia gastrointestinal o genitourinaria
- d) Disfunción hepática severa (4)

Riesgos maternos y fetales con la administración de ASA

a. Riesgos Maternos: No se ha evidenciado un incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas. No se ha demostrado incremento en el riesgo de abrupcio RR: 1.17 (IC:0.93-1.48), hemorragia pos-parto RR: 1.02 (IC: 0.96-1.09), ni pérdidas sanguíneas de otro origen .15, 23, 24.

b. Riesgos Fetales: No hay incremento en el riesgo de anormalidades. El inicio de terapia con ASA previamente al embarazo y continuada durante todo el primer trimestre no ha demostrado asociación con anormalidades estructurales fetales. Existe información sobre posible asociación con gastrosquisis, sin embargo, al analizar esta publicación no están discriminadas adecuadamente todas las variables incluyendo el uso de sustancias ilícitas, por lo tanto, no se considera confiable dicha información. El uso de bajas dosis de ASA en



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

tercer trimestre no está asociado con cierre prematuro del ductus arterioso. Aunque existe asociación con la administración prenatal de AINES, no hay relación entre las pacientes que han recibido ASA para prevención de preeclampsia con riesgo incrementado de cierre prematuro del ductus arterioso. Tampoco se ha observado asociación con el riesgo de hemorragia cerebral en el neonato, ni riesgo de aborto u óbito (4, 26).

En la mayoría de revisiones no se han encontrado riesgos ni maternos ni fetales con la administración de esta intervención (43) la iatrogenicidad fetal-materna del ASA es tranquilizadora. Usar dosis bajas de ASA en el primer trimestre no parece constituir un riesgo teratogénico, A pesar de los síntomas gastrointestinales encontrados en el 10% de pacientes en ASA, estudios, en particular que pregunte, no encuentre un mayor riesgo de sangrado (1.02 (IC 95% 0.90-1.15)) o desprendimiento placentario (1,13 [IC del 95% (0,87–1,48)]) (27-28). No se encontró asociación significativa en la literatura entre el tratamiento con ASA en dosis bajas y el cierre. conducto arterioso prematuro o hemorragia neonatal.

Tiempo de uso durante la gestación

Se recomienda iniciar el tratamiento con ASA antes de la semana 16 con dosis 150mg/día y continuar la terapia hasta las 36 semanas. Sin embargo, existen publicaciones donde manifiestan ligera disminución en su acción para reducción de riesgo de preeclampsia si se inicia después de semana 16 y antes de semana 28; pero con una gran disminución en su acción para la reducción de Preeclampsia Severa. Por lo tanto, la recomendación para la administración de ASA es iniciar antes de semana 16 con el objetivo de disminuir la incidencia de preeclampsia severa, la cual está directamente asociada con parto pretérmino y mayor mortalidad perinatal.²⁵

No existe asociación entre hemorragia obstétrica, abrupcio ni canal neuroaxial, por lo tanto, algunos autores proponen continuar la terapia hasta el nacimiento, sin embargo, la mayor recomendación está dada a suspender en semana 36 (4, 30).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Consenso: Se logró consenso del 100% para iniciar ASA antes de semana 16. Solamente el 30% de los participantes iniciaría ASA después de la semana 16 hasta la semana 20 en casos seleccionados.

Preeclampsia

La sociedad internacional para el estudio de la hipertensión en el embarazo (ISSHP), y la federación internacional de ginecología y obstetricia (FIGO) definen la hipertensión gestacional como tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg. En 2 mediciones tomadas con 4 horas de diferencia, que aparece después de las 20 semanas de edad gestacional en mujeres previamente normotensas (37).

Y definen preeclampsia como una enfermedad multisistémica del embarazo, caracterizada por la presencia de hipertensión gestacional acompañada por 1 o más de las siguientes condiciones:

- a) Proteinuria (relación proteinuria/creatinuria ≥ 30 mg / mol; ≥ 300 mg / 24 horas; o ≥ 2 + en tira reactiva)
- b) Disfunción de órganos maternos, que incluye: lesión renal aguda (creatinina ≥ 90 μ mol / L; 1 mg / dL); compromiso hepático (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa > 40 UI / L) con o sin dolor en cuadrante superior derecho o dolor abdominal epigástrico; complicaciones neurológicas (eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, cefalea intensa y escotomas visuales persistentes); o complicaciones hematológicas (trombocitopenia-recuento de plaquetas < 150000 / μ L, coagulación intravascular diseminada, hemólisis)
- c) Disfunción útero-placentaria (como restricción del crecimiento fetal, análisis anormal de la onda Doppler de la arteria umbilical, o mortinato). (37) La ACOG considera definiciones similares pero no incluyen la disfunción utero-placentaria como criterio diagnóstico para preeclampsia y define trombocitopenia como recuento plaquetario < 100000 / μ L (2)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La preeclampsia se clasifica en:

- a) Preeclampsia de inicio temprano (con parto $<34 + 0$ semanas de gestación);
- b) Preeclampsia pretérmino (con parto $<37 + 0$ semanas de gestación);
- c) Preeclampsia de inicio tardío (con parto $\geq 34 + 0$ semanas de gestación);
- d) Preeclampsia a término (con parto $\geq 37 + 0$ semanas de gestación) (37).

Efecto preventivo del ASA en otras patologías endoteliales o de la placentación

La evidencia no es concluyente en este sentido. Cuando se ha evaluado la posibilidad de prevención de restricción del crecimiento fetal, los resultados no son considerados como concluyentes respecto a la posibilidad de prevención de RCIU. El estudio ASPRE, por ejemplo, reporta una diferencia estadísticamente no significativa en pequeños para la edad gestacional pre términos y a término. En la evaluación del peso al nacer este mismo estudio muestra una tendencia hacia un mayor número de casos de recién nacidos con peso inferior al percentil 10, pero sin una diferencia estadísticamente significativa (44). Sin embargo, otros estudios muestran lo contrario. Bujold et al (34, 35) en un metanálisis reportan que el inicio de la administración de ASA a las 16 semanas o antes estaba asociado a una reducción significativa de la incidencia de RCIU (RR 0.44, 95% CI, 0.30-0.65). Más recientemente, Stanescu et al (45) en un ECA de 150 pacientes encontraron una disminución significativa de la incidencia de RCIU en el grupo al cual se administró ASA versus placebo.

Las alteraciones en la placentación también se han relacionado con diferentes patologías como restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), ruptura prematura de membranas ovulares, parto pretérmino y abortos tardíos. Estas condiciones comparten una fisiopatología similar a la de PE, pero solo la restricción del crecimiento intrauterino ha mostrado, en algunos estudios, disminución de su incidencia con el ASA a dosis bajas y antes de la semana 16 de gestación, siendo el respaldo bibliográfico aún débil para realizar



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

conclusiones. En la mayoría de los estudios reportados la eficacia de la ASA para el RCIU es abordada como objetivo secundario, como por ejemplo en el estudio ASPRE, asumiendo que por ello los resultados no tenían el suficiente poder para demostrar una diferencia significativa. Dado los resultados prometedores del uso de ASA en pacientes con factores de riesgo para RCIU el Colegio Francés de Ginecología y Obstetricia (CNGOV) recomienda su uso en pacientes con antecedentes de RCIU severo. Por su parte el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) y las guías NICE no recomiendan su uso en ausencia de otros factores de riesgo para PE, esto soportado en que, aunque la evidencia muestra que el ASA a dosis bajas e iniciada antes de la semana 16 disminuye el riesgo de RCIU, los estudios en los que se ha encontrado son en pacientes con alto riesgo para PE, no con historia solo para RCIU (2, 4, 27, 30).

Restricción de crecimiento fetal:

En una revisión sistemática y meta análisis realizado por Roberge y colaboradores en 2017, que incluyó 45 ensayos clínicos controlados, aleatorizados con 20,909 embarazadas se encontró una relación dosis respuesta y disminución en riesgo de preeclampsia, preeclampsia severa y restricción de crecimiento fetal cuando se administró ASA antes de la semana 16 de edad gestacional. (RR, 0.56; 95% IC, 0.44-0.70; $P < .001$) (35) sin embargo, el estudio ASPRE no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a fetos con crecimiento menor a percentil 10, 5 y 3 cuando se comparó administración o no de ASA (46), no existe evidencia que el ASA dado profilácticamente a mujeres con bajo riesgo de preeclampsia, disminuya el riesgo de restricción de crecimiento fetal aislado, por lo tanto no se recomienda la administración de ASA para prevención de restricción de crecimiento fetal no asociado a preeclampsia. (4, 47, 48)

Muerte fetal

No existe evidencia que avale el uso de ASA para prevenir muerte fetal en ausencia de factores de riesgo para preeclampsia. (4, 26)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Consenso: El 70% de los participantes considera que no existe evidencia suficiente para uso como método de prevención de otras patologías endoteliales en pacientes de bajo riesgo. El 30% de los participantes consideró su uso para la prevención de otras patologías endoteliales, no obstante la falta de evidencia contundente a favor.

ASA y el uso concomitante con otras moléculas - heparina de bajo peso molecular(HBPM)

Esta pregunta se la han realizados múltiples investigadores, en un meta análisis publicado en 2016, donde se incluyeron 8 ECA (estudios controlados aleatorizados) donde la patología de las pacientes eran aborto espontáneo recurrente cinco estudios (tres incluyeron mujeres con trombofilia) y antecedentes de PE grave o de inicio temprano en tres estudios (que incluyeron mujeres con trombofilia en uno). Se administró HBPM en siete estudios y heparina no fraccionada en uno. En mujeres con antecedentes de PE, el tratamiento con HBPM y ASA, en comparación con ASA sola, se asoció con una reducción significativa en el desarrollo de PE (tres ensayos ($n = 379$); RR, 0,54 (IC del 95%, 0,31-0,92); $P = 0,03$), Estos resultados no se reflejaron en las mujeres con aborto espontáneo recurrente que recibieron HBPM y ASA, en comparación con el ASA sola. **La conclusión de la** adición de HBPM a dosis bajas de ácido acetilsalicílico podría reducir la prevalencia de PE y PEG en mujeres con antecedentes de PE. Esta observación debería ser la base de un ensayo futuro bien realizado en lugar de una recomendación para una aplicación clínica inmediata. **(16)** A pesar de que estos hallazgos proporcionan más evidencia de beneficio, las guías actuales desaconsejan el uso de heparina de bajo peso molecular para prevenir los trastornos hipertensivos durante el embarazo. Actualmente está en recolección un meta análisis en red que se está realizando desde 2019 (47, 48).

Consenso: La heparina podría ser una intervención alternativa antitrombotica y antiinflamatoria en la prevención de la preeclampsia, usada sola o en combinación con ASA, sin embargo, la evidencia actual no es consistente y el 90% de los



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

expertos coinciden en concluir que no existe aun evidencia suficiente para desestimar su uso concomitante.

Monitoria especial con el uso de ASA

No, en una RSL de la Cochrane de 2019 La evidencia mostró que solo un número pequeño de participantes mostro hemorragia postparto ($>$ de 500 ml de sangre inmediatamente después del parto), 190/11893 con un IC 95% 0.46(0.17-1.25) así como tampoco fue el desprendimiento de placenta 260/15182 con un IC 95% 1.01(0.26,3.94) lo cual no fue estadísticamente significativo, lo que indica que el ASA es segura. Las dosis de ASA menores de 75 mg parecen ser seguras (49).

Consenso: El panel de expertos concluyo que no hay evidencia para un monitoreo adicional al control prenatal estándar. Adicionalmente, no existe un método especial de monitoreo para el uso de ASA.

Eficacia del ASA para la prevención de preeclampsia comparado con otras intervenciones

El estudio ASPRE reportó una disminución del 62% en la incidencia de preeclampsia pretérmino en mujeres de alto riesgo de padecer la enfermedad que recibieron ASA 150 mg al día entre las 11-14 semanas y las 36 semanas de edad gestacional, pero no mostró efectos significativos en la incidencia de preeclampsia al término (27),(49).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Seguridad del uso de ASA para la prevención de preeclampsia

El ASA es el único medicamento que además de tener la mayor evidencia, ha demostrado disminuir la incidencia de PE pretérmino. No solo ha demostrado sus bondades en cuanto a la disminución de PE, sino que también, debido a su amplio uso, se considera un medicamento seguro durante el embarazo a las dosis propuestas.

En múltiples estudios no se ha demostrado aumento en la ocurrencia de efectos secundarios como sangrados materno fetales o malformaciones fetales cuando se ha comparado con placebo o heparinas de bajo peso molecular (2, 4, 30).

El ácido acetil salicílico es un fármaco que se ha estudiado ampliamente y se ha demostrado que no tiene efectos teratogénicos ni aumenta el riesgo de aborto ni sangrado intracraneal fetal. Tampoco incrementa el riesgo de hemorragia a nivel del canal medular en el momento del parto en caso de requerirse analgesia o anestesia (50).

Con respecto a la seguridad de la metformina en el embarazo, se ha observado que hasta el 25% de las gestantes van a presentar síntomas gastrointestinales incrementados como náusea, vómito, diarrea y sabor metálico. Estos síntomas se incrementan de acuerdo a la dosis. No se han demostrado efectos teratogénicos asociados (50).

Las estatinas en su uso a corto plazo están asociadas con síntomas musculares en un 0.1-0.2%, caracterizado por osteomalgias y calambres. También se ha relacionado de manera menos frecuente con injuria hepática en 1/100.000 pacientes. La FDA lo tiene catalogado como categoría X para su uso en el embarazo, sin embargo, no se ha documentado su efecto teratogénico (50).

Podríamos concluir que el ácido acetil salicílico es el fármaco más estudiado con respecto a los efectos secundarios y el que menos efectos secundarios tiene relacionados.

Factores que influyen en la decisión de iniciar ASA para la prevención de preeclampsia



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

El principal factor que influye en la decisión de tomar ASA es la identificación de gestantes con riesgo alto de padecer PE pretérmino. Luego debemos considerar si tiene alguna contraindicación para tomarla. La identificación del riesgo depende de cuál es nuestra estrategia para tamizar. Es así, si iniciamos ASA basados en las guías NICE lo haríamos basados en factores de riesgo, si usamos los criterios de ACOG tendríamos en cuenta pacientes con antecedente de dos PE o al menos una PE con terminación del embarazo < 34 semanas. Por el contrario, si nos basamos en los criterios de la Fetal Medicine Foundation nos basaríamos en características maternas, presión arterial media, promedio del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y factores bioquímicos como proteína plasmática asociada al embarazo (PAPPA) y factor de crecimiento placentario (PIGF) (2, 4, 30).

La mayoría de beneficios para el uso de ASA se ha observado en la población de alto riesgo: Antecedente de trastorno hipertensivo en el embarazo anterior, Hipertensión crónica preexistente, diabetes preexistente tipo 1 o 2, Insuficiencia renal crónica, enfermedades inmunológicas, Lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome anticuerpos anti fosfolípidos (SAAF) o pacientes con 2 factores de riesgo moderados primigestantes, edad mayor de 40 años, periodo intergenesico mayor a 10 años, IMC mayor o igual a 35 kg/m² en la primera visita prenatal, antecedentes familiares de PE (madre o hermanas) o Embarazo múltiple (51).

Consenso: Con un 100% de acuerdo se consideraron los siguientes factores:

- **Riesgo moderado de Pre-eclampsia / Eclampsia**
- **Obesidad**
- **Edad materna mayor a 35 años**
- **Adolescente**
- **Historia familiar de pre eclampsia**
- **Síndrome de ovario poli quístico**
- **Tamizaje de arterias uterinas positivo**



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- **Características socio demográficas**

Se sugiere además tamizar con FIGO modificado

La preeclampsia como problema en salud pública

A escala mundial, cada año los trastornos hipertensivos durante el embarazo son responsables de unas 50 000 muertes maternas y 900 000 perinatales, además de constituir una predisposición a presentar complicaciones cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y diabetes mellitus en el futuro. La preeclampsia es una enfermedad grave con una prevalencia aproximada de 2% al 7%, su presencia confiere riesgos elevados de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal; por lo que es descrita como la mayor causa de restricción en el crecimiento fetal (RCIU), de indicación de parto prematuro y de muerte fetal intrauterina. La mortalidad asociada a preeclampsia es de 5 a 9 veces mayor en los países en vía de desarrollo (1).

Sin lugar a dudas es un problema de salud pública: una patología que afecta 3 – 5% y en países desarrollados siendo la principal causa de mortalidad materna en ellos y -excluida la hemorragia materna catastrófica - también es la principal causa de morbilidad materna en países subdesarrollados con una incidencia de 5 -10% siendo responsable por la muerte anual de 70.000 mujeres. / 500.000 neonatos (49). Es también una de las principales causas de morbilidad neonatal, la principal causa de ingreso a UCI adulto y UCI neonatal, por lo tanto, el impacto en salud pública es enorme y por ende en la parte económica

La PE es la segunda causa de mortalidad materna a nivel mundial en países desarrollados y la principal causa en países en desarrollo, cifras a las que no somos ajenos en Colombia. Por esto y por sus consecuencias, como la morbilidad materno fetal es considerada un problema de salud pública. Entre los principales problemas y preocupaciones de la PE son su alta prevalencia (1.8 – 16.7 % a nivel mundial), la dificultad para su prevención, diagnóstico y manejo



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

En USA los gastos por los cuidados durante el primer año a madres y bebés asciende a 2.5 billones de dólares, casi la tercera parte del costo total de los cuidados a la población obstétrica por año (52).

Semana de inicio de ASA

Consenso: con 90% de acuerdo se recomienda el uso de ASA antes de la semana 16.

Semana de suspensión de ASA

Se suspende en semana 36, debido a que el beneficio reportado para el tratamiento preventivo con ASA es para reducir el riesgo de preeclampsia pretermino, por tanto no tendría sentido su utilización en embarazo a término (36).

Consenso: con un acuerdo del 100% se recomienda suspender el ASA al finalizar la semana 36.

Escenarios clínicos para la suspensión de ASA

- a. En el caso que desarrolle preeclampsia.
- b. A las 36 semanas de gestación, o ante la perspectiva de un parto pretérmino.
- c. 7 días antes de que se planee el nacimiento.
- d. Ante la presencia de eventos adversos no tolerables (los más frecuentes los gastrointestinales), o ante la presencia de un evento de sangrado (estudios no revelan un mayor riesgo de abrupcio de placenta, ni de hemorragia postparto).
- e. Debe suspenderse temporalmente si la paciente se va a llevar a una intervención diagnóstica invasiva o terapéutica y reiniciarse 48 horas posterior a la intervención.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Seguridad del uso de ASA en prevención de Preeclampsia

- a. Teratogenicidad: segura. No hay datos de significancia estadística de una mayor probabilidad de defectos asociados al uso de ASA incluso con la administración durante el primer trimestre.
- b. Aborto/óbito: segura
- c. Sangrado: segura a dosis de 150 mg/día. Los riesgos de abrupcio de placenta y de hemorragia postparto no son considerados como significativos.
- d. Efectos en el neonato: segura. Es conveniente evaluar a futuro hallazgos sobre efectos en neonatos. Los estudios hasta el momento no arrojan datos sobre la posibilidad de una mayor probabilidad de efectos adversos sobre el neonato, incluso con la administración desde el primer trimestre

ASA comparada con las otras posibilidades farmacológicas

El uso de ASA para prevención de PE, se considera una estrategia costo efectiva, y segura en una revisión sistemática de ECC evaluó la efectividad y seguridad de agentes anti plaquetarios para disminuir el riesgo de pre eclampsia en mujeres de riesgo y sin riesgo de desarrollar esta condición. Donde Se incluyeron 59 estudios que incluían 37.560 mujeres. Se encontró una reducción significativa en el riesgo de pre eclampsia en mujeres con riesgo alto y moderado (riesgo moderado: $RR=0,86$; $IC\ 95\%=0,79-0,95$; alto riesgo: $RR=0,75$; $IC\ 95\%=0,66-0,85$) (49).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Punto de corte para definir alto riesgo de preeclampsia

En embarazos con ALTO riesgo de preeclampsia pretérmino identificada por tamizaje de 11-13 sem de gestación, el resultado de MUY ALTO riesgo resultó (riesgo estimado > 1 en 50), comparado con el riesgo estimado de 1 en 51 hasta 1 en 100, hipertensión crónica comparada con no hipertensión crónica y concentraciones bajas de factor de crecimiento placentario.

Esto es el resultado del análisis secundario que se realizó en 13 hospitales de Europa. En comparación con las mujeres con un riesgo estimado de 1 de cada 51 a 1 de cada 100, las mujeres con un riesgo estimado de 1 de cada 2 a 1 de cada 10, quienes tenían un riesgo **6 veces mayor** de desarrollar preeclampsia pretérmino (ORa: 6,706; IC del 95%: 2,381-18,883), mientras que aquellos con un riesgo estimado de 1 de cada 11 a 1 de cada 50 mostraron un riesgo 2 veces mayor de preeclampsia pretérmino (ORa: 2,769; 95% CI: 1,105-6,939). El análisis del factor de inflación mostró un ajuste adecuado del modelo final (VIF medio 1,86) y todos los predictores tienen un VIF inferior a 2,24. Entre las mujeres con riesgos estimados de 1 de cada 2 a 1 de cada 10, solo PlGF MoM (ORa: 0,055; IC del 95%: 0,004-0,668) resultó ser un predictor independiente de preeclampsia pretérmino; mientras que en mujeres con riesgos estimados de 1 en 11 a 1 en 100, el uso de ASA fue el único predictor independiente de preeclampsia pretérmino (ORa: 0,276; IC del 95%: 0,111-0,689). El cut-off para PlGF con el mejor rendimiento para la predicción de preeclampsia pretérmino fue de 0,712 MoM, con un ORa de 3,677 (IC del 95%: 1,526-8,862) (30, 46).

Se ha propuesto como punto de corte para definir a las mujeres con alto riesgo de preeclampsia 1/100, lo cual equivale aproximadamente al 10% de la población de mujeres embarazadas. Aunque la magnitud del efecto del ASA en la reducción del riesgo de aparición de preeclampsia temprana particularmente mayor en mujeres que tenían un riesgo de preeclampsia de 1/50 o mayor. Parece ser que es necesario realizar un cribado de un gran número de pacientes para evitar un caso de preeclampsia. En el ASPRE, se incluyeron 25.797 pacientes y 630 desarrollaron preeclampsia. El ASA se asoció con una reducción de 21 casos de preeclampsia pretermino. Por lo tanto para evitar un caso de preeclampsia



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

pretermino, se deben realizar pruebas de detección en 1228 pacientes y casi el 10% de la población debe ser tratada con ASA (44).

Por tanto, quizá sea necesario un estudio de costo efectividad para valorar la rentabilidad de esta intervención en países pobres como el nuestro.

Consenso: con un 100% de acuerdo se decide tener un punto de corte de 1/200 debido a la alta prevalencia del escenario colombiano. Adicionalmente se recomienda la creación de calculadoras poblacionales con cribado multiparametrico.

Modelos predictivos de PE

Los modelos predictivos de preeclampsia deben implementarse en nuestra población. Debe implementarse el método que combina factores maternos (Edad, peso, talla, raza, paridad, historia personal y familiar de preeclampsia, hipertensión crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico o síndrome anti fosfolípido, método de concepción e intervalo Inter embarazo), con biomarcadores para estimar el riesgo específico, individual del paciente. (algoritmo de la fetal medicine foundation). Este método ha sido validado en otras poblaciones como la asiática con buenos resultados (53). Con respecto al uso universal de ASA para prevención de preeclampsia, los estudios de costo efectividad no son claros ya que un uso universal sería disminuida su efectividad por bajo cumplimiento del tratamiento y además por el posible aumento de efectos colaterales serios (tal como hemorrágicos), además el uso universal no ha sido sometido a un estudio randomizado (54).

Estos modelos combinados han sido evaluados en países de ingresos altos y ha mostrado un ahorro sustancial de costos (55).

En cambio, en países de ingresos medios o bajos existen barreras a nivel del sistema de salud que afectarían la implementación, evaluación y sostenibilidad de tales modelos combinados, por lo que se requerirían estudios de costo efectividad que permitan establecer una recomendación respecto a su uso de manera universal.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Aunque la mayoría de estos modelos están echo en población europea, las diferentes calculadoras, tienen la posibilidad de seleccionar si somos de sur américa para ajustar el riesgo, alguno de estos algoritmos cuenta con validaciones de varios países (55).

La administración de ASA a la población sin riesgo no tiene beneficios para la prevención de PE, esto nos lleva a pensar que si se implementa esta práctica aumentaría los efectos secundarios potenciales que tendrían esta intervención, Desconocemos si existe algún estudio donde se halla evaluado esta condición.

DISCUSIÓN

El uso diario de ASA en dosis bajas durante el embarazo se considera seguro y se asocia con una baja probabilidad de complicaciones maternas o fetales graves, o ambas, relacionadas con el uso. La profilaxis con dosis bajas de ASA se recomienda en mujeres con alto riesgo de preeclampsia y debe iniciarse antes de la semana 16 de gestación y continuarse diariamente hasta la semana 36. Se debe considerar la profilaxis con dosis bajas de ASA para las mujeres con más de uno de varios factores de riesgo moderados de preeclampsia. Las mujeres con riesgo de preeclampsia se definen en función de la presencia de uno o más factores de alto riesgo (antecedentes de preeclampsia, gestación multifetal, enfermedad renal. En ausencia de factores de alto riesgo para la preeclampsia, la evidencia actual no respalda el uso profiláctico de ASA en dosis bajas para la prevención de la pérdida temprana del embarazo, la restricción del crecimiento fetal, la muerte fetal o el parto prematuro.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

CONCLUSIONES

A continuación, se presenta la conclusión de cada pregunta

Pregunta	Consenso
1) ¿Cuáles son los niveles de prevención? ¿Qué es la prevención primaria en salud? ¿Por qué es importante la prevención primaria en salud? ¿Cuáles son las medidas de prevención primaria?	Existen tres niveles de prevención Primaria: actividades para evitar la aparición de la enfermedad Secundaria: Diagnóstico temprano Terciaria: recuperación completa
2) ¿Existen medidas de prevención primaria en medicina materno fetal?	Prevención de defectos congénitos Medidas dietarías y de actividad física Identificación de factores de riesgo Prevención de la transmisión vertical de infecciones Cribado de anemia Prevención de preeclampsia con ASA Ecografía obstétrica
3) ¿Qué es el Ácido Acetil salicílico?	Inhibidor de la prostaglandina endoperoxidasa H sintetasa, también conocida como ciclooxigenasa (COX)
4) Principales usos de ASA	Antiinflamatorio Analgésico Antipirético Antiagregante plaquetario Protección cardiovascular Enfermedades autoinmunes



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

5) ¿Cuál es el papel del ASA en la prevención de la Preeclampsia?	Inclinar la balanza entre tromboxano A2 (TXA2) / Prostaciclina (PGI2), a favor de la PGI2
6) ¿Cuál es el mecanismo de acción del ASA en la paciente con alto riesgo de preeclampsia?	Los beneficios del ASA en la prevención de la PE y sus complicaciones vasculares derivan tanto de su acción antiinflamatoria como de su efecto sobre el restablecimiento del equilibrio entre tromboxano y prostaciclina
7) ¿Cuáles son las indicaciones para iniciar su uso?	Prevención de preeclampsia está indicado en pacientes con alto riesgo de presentar la enfermedad
8) ¿En qué edad gestacional debe iniciarse?	Antes de la semana 16
9) ¿Qué dosis debe usarse y por qué?, ¿cuál es la mejor estrategia de administración en términos de costo efectividad?	150 mg al día, sin embargo, de no tener disponibilidad de esta dosificación se puede utilizar una dosis de 100 mg al día.
10) ¿En qué posología logra su mejor efecto?, ¿cuál es el mejor momento para ingerir el medicamento y porque razón? (Fraccionada en el día, numero de dosis, Hora)?	Una vez al día de forma no fraccionada y antes de acostarse.
11) ¿Tiene interacciones medicamentosas? ¿Cuál medicamento o condición clínica contraindicaría el uso de ASA 150 mg está contraindicado para la prevención de preeclampsia?	Presenta interacciones con: • Antiinflamatorios no esteroideos • Diuréticos • Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina • Anticoagulantes orales • Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios • β-bloqueantes • Insulina y sulfonilureas • Vancomicina • Alcohol • Antiácidos • Digoxina • Barbitúricos • Zidovudina • Ácido valproico



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

	• Fenitoína Condiciones clínicas: 1. Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a alguno de los excipientes de este medicamento, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada). 2. Úlcera gastroduodenal aguda, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición. 3. Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos. 4. Diátesis hemorrágica 5. Pacientes con historia de asma o asma inducida por la administración de salicilatos o medicamentos con una acción similar, particularmente antiinflamatorios no esteroideos. 6. Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico. 7. Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia. 8. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca grave.
12) ¿Cuál es la paciente candidata a iniciar ASA 150 mg para la prevención de preeclampsia?	FACTORES DE RIESGO ALTO: Uso de ASA a dosis bajas con 1 o más de los siguientes: Historia de preeclampsia, especialmente acompañada de eventos adversos. • Gestación múltiple • Hipertensión crónica • Diabetes tipo 1 o 2 • Enfermedad renal



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

	• Enfermedad autoinmune (Lupus, SAF) FACTORES DE RIESGO MODERADO Considerar uso de dosis bajas de ASA en pacientes con más de 1 de los siguientes factores: • Nuliparidad • Obesidad (IMC >30) • Historia familiar de preeclampsia (madre o hermana) • Características sociodemográficas (Raza negra, bajo nivel socioeconómico) • Edad: 35 años o mas • Factores de historia personal (bajo peso al nacer o feto pequeño para la edad gestacional, resultados gestacionales previos adversos, intervalo intergenésico mayor a 10 años). Calculo de riesgo multiparametrico >1/200
13) ¿Tiene el ASA contraindicaciones relativas o absolutas?	Contraindicaciones absolutas: • Alergia al ASA o hipersensibilidad conocida a otros salicilatos por alto riesgo de anafilaxis. • Hipersensibilidad conocida a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por sensibilidad cruzada. • Pacientes con pólipos nasales por riesgo de broncoespasmo • Pacientes con diagnóstico de asma con historia de broncoespasmo inducido por ASA. Contraindicaciones relativas: • Historia de hemorragia gastrointestinal • Úlcera péptica activa • Otras fuentes de hemorragia gastrointestinal o genitourinaria • Disfunción hepática severa
14) ¿Qué riesgos maternos y fetales tiene	Riesgos Maternos: No se ha evidenciado



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

su administración?	un incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas. No se ha demostrado incremento en el riesgo de abrupcio, hemorragia pos-parto, ni pérdidas sanguíneas de otro origen. Riesgos Fetales: No hay incremento en el riesgo de anormalidades. No ha demostrado asociación con anormalidades estructurales fetales. No está asociado con cierre prematuro del ductus arterioso. Tampoco se ha observado asociación con el riesgo de hemorragia cerebral en el neonato, ni riesgo de aborto u óbito.
15) ¿Cuánto tiempo debe usarse durante la gestación?	Iniciar antes de la semana 16. Sin embargo, en casos específicos se puede iniciar después de la semana 16 hasta la semana 20.
16) ¿Qué es la preeclampsia y como se clasifica?	Enfermedad multisistémica del embarazo, caracterizada por la presencia de hipertensión gestacional acompañada por 1 o más de las siguientes condiciones: a) Proteinuria b) Disfunción de órganos maternos, que incluye: lesión renal aguda; compromiso hepático con o sin dolor en cuadrante superior derecho o dolor abdominal epigástrico; complicaciones neurológicas; o complicaciones hematológicas. c) Disfunción útero-placentaria La preeclampsia se clasifica en: a) Preeclampsia de inicio temprano (con parto $<34 + 0$ semanas de gestación); b) Preeclampsia pretérmino (con parto $<37 + 0$ semanas de gestación);



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

	c) Preeclampsia de inicio tardío (con parto $\geq 34 + 0$ semanas de gestación); Preeclampsia a término (con parto $\geq 37 + 0$ semanas de gestación)
17) El ASA ¿Tiene efecto preventivo en otras patologías endoteliales o de la placentación?	No existe suficiente evidencia de prevención de otras patologías endoteliales en pacientes de bajo riesgo de preeclampsia
18) ¿El uso de ASA con otras moléculas potencia su efecto? ¿Hablando de prevención de PE el uso de ASA más heparina de bajo peso molecular (HBPM) su uso combinado mejora la prevención de la PE?	No existe una evidencia suficiente ni a favor ni en contra para estimar o desestimar el uso concomitante de estas dos moléculas.
19) ¿Debe realizarse alguna monitoria especial a los fetos de madres en las que se utilizó ASA para la prevención de preeclampsia?	No hay evidencia para un monitoreo adicional al control prenatal estándar. Adicionalmente, no existe un método especial de monitoreo para el uso de ASA.
20) ¿Cuál es la eficacia del uso de ASA para la prevención de preeclampsia comparado con otras intervenciones?	El estudio ASPRE reportó una disminución del 62% en la incidencia de preeclampsia pretérmino en mujeres de alto riesgo de padecer la enfermedad que recibieron ASA 150 mg al día entre las 11-14 semanas y las 36 semanas de edad gestacional, pero no mostró efectos significativos en la incidencia de preeclampsia al término
21) ¿Cuál es la seguridad del uso de ASA para la prevención de preeclampsia comparado con otras intervenciones?	No tiene efectos teratogénicos ni aumenta el riesgo de abrupcio ni sangrado intracraneal fetal. Tampoco incrementa el riesgo de hemorragia a nivel del canal medular en el momento del parto en caso de requerirse analgesia o anestesia
22) ¿Cuáles son los principales factores que influyen en la decisión de iniciar ASA para la prevención de preeclampsia?	• Riesgo moderado de Pre-eclampsia / Eclampsia • Obesidad • Edad materna mayor a 35 años • Adolescente • Historia familiar de pre eclampsia • Síndrome de ovario poli quístico • Tamizaje de arterias uterinas positivo • Características socio demográficas



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

23) ¿Considera usted que la preeclampsia es un problema en salud pública (incluye impacto económico)?	La Preeclampsia es una de las principales causas de mortalidad materna tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Por esto y por sus consecuencias, como la morbilidad materna fetal es considerada un problema de salud pública.
24) ¿En qué semana se indica el inicio de ASA y por qué?	Se recomienda el uso de ASA antes de la semana 16.
25) ¿En qué semana suspende el ASA y por qué?	Se recomienda suspender el ASA al finalizar la semana 36. (Su mayor beneficio es en la prevención de la preeclampsia pretermino)
26) ¿En qué escenarios clínicos considera usted debe suspender el ASA?	a. En el caso que desarrolle preeclampsia. b. A las 36 semanas de gestación, o ante la perspectiva de un parto pretérmino. c. 7 días antes de que se planee el nacimiento. d. Ante la presencia de eventos adversos no tolerables, o ante la presencia de un evento de sangrado
27) Considera usted que el uso de ASA en Preeclampsia es una medicación segura en términos de Teratogenicidad Aborto/óbito Sangrado, Efectos en el neonato, Otros	a. Teratogenicidad: segura. b. Aborto/óbito: segura c. Sangrado: segura a dosis de 150 mg/día. d. Efectos en el neonato: segura.
28) ¿Cómo califica usted el ASA (en términos de eficacia, efectividad, seguridad, efectos adversos, aceptación) comparada con las otras posibilidades farmacológicas?	Se considera una estrategia costo efectiva, y segura.
29) Respecto al punto de corte para definir alto riesgo de preeclampsia, (OR o RR) ¿cuál es el mejor punto de corte para nuestra población?	Se decide tener un punto de corte de 1/200 debido a la alta prevalencia del escenario colombiano. Adicionalmente se recomienda la creación de calculadoras poblacionales con cribado multiparamétrico.
30) Respecto a los modelos predictivos de PE de acuerdo a la literatura considera usted que: ¿Los modelos predictivos se adaptan bien a diferentes poblaciones?	Los modelos predictivos de preeclampsia deben implementarse en nuestra población. Debe implementarse el método que combina factores maternos, con



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

¿Su implementación es costo efectivo?
¿Su Implementación es estresante para las pacientes? ¿La administración a la población general sin ninguna selección, aumentaría los efectos adversos?

biomarcadores para estimar el riesgo específico, individual del paciente. Este método ha sido validado en otras poblaciones como la asiática con buenos resultados.

Estos modelos combinados han sido evaluados en países de ingresos altos y ha mostrado un ahorro sustancial de costos.





FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

REFERENCIAS

1. Nápoles D. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. MEDISAN. 2016; 20(4): 516-29.
2. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):1492-5.
3. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia . Geneva (Switzerland): WHO; 2011. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf.
4. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(1):e44-e52.
5. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica, Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. Bogotá DC. 2017, disponible en gpc.minsalud.gov.co.
6. EPHO5: Disease prevention, including early detection of illness [Internet]. Euro.who.int. 2021 [cited 12 September 2021]. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/public-health-services/policy/the-10-essential-public-health-operations/epho5-disease-prevention,-including-early-detection-of-illness2>.
7. Richard Peter. A fresh look at primary prevention for health risks. Health Economics [Internet]. 2021 [citado 2021 Sep 12];(5):1247. Disponible en: <https://search.ebscohost.com.ez.urosario.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edsrep&AN=edsrep.a.wly.hlthec.v30y2021i5p1247.1254&lang=es&site=eds-live&scope=site>.
8. Julio, Vacarezza Mariela, Álvarez Cecilia, Sosa Alicia. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. Arch. Med Int [Internet]. 2011 Abr [citado 2021 Sep 12] ; 33(1): 7-11. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000100003&lng=es.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

9. García G, Rodríguez M, Benia W. Niveles y Estrategias de Prevención. En Benia W. Temas de Salud Pública. Tomo I. Montevideo, Fefmur. 2008. p. 19-26.
10. Carey JC. Integrating prevention into obstetrics/gynecology. Academic Medicine [Internet]. [citado 2021 Sep 12];75(7 SUPPL.):S72-6. Disponible en: [https://search.ebscohost-com.ez.urosario.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-0033858582&lang=es&site=eds-live&scope=site](https://search.ebscohost.com.ez.urosario.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-0033858582&lang=es&site=eds-live&scope=site).
11. Visser GHA, Di Renzo GC, Ayres-de-Campos D, Fernanda Escobar M, Barnea E, Shah PK, et al. The continuing burden of Rh disease 50 years after the introduction of anti-Rh(D) immunoglobulin prophylaxis: call to action. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2019 Sep 1 [citado 2021 Sep 13];221(3):227. Disponible en: <https://search.ebscohost-com.ez.urosario.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S0002937819306775&lang=es&site=eds-live&scope=site>.
12. [Internet]. 2021 [citado 13 Septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/Gu%C3%ADa.completa.Embarazo.Parto.2013.pdf>.
13. Pautas de prevención de defectos congénitos con especial referencia a los niveles primario y secundario. Guías de actuación preventiva desde la atención primaria. Martines- Frias, SEMERGEN, 2011, 37 (8); 412-417.
14. Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección toxoplasmosis en el embarazo. JA Cortés, Infectio. 2012;16(4):230-246.
15. El parto pretérmino: detección de riesgos y tratamientos preventivos. Organización Panamericana de la Salud, <https://iris.paho.org/handle/10665.2/8930?locale-attribute=es>
16. Mortalidad materna, Organización mundial de la salud, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>.
17. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first trimestre screening and prevention. Poon L., Int J Gynecol Obstet 2019; 145 (suppl.1): 1-33.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

18. Hussein N, Kai J, Qureshi N. The effects of preconception interventions on improving reproductive health and pregnancy outcomes in primary care: A systematic review. *Eur Jour Gen Prac.* 2016; 22 (1): 42-52.
19. Insight into the Biological Activity of Organometallic Acetyl Salicylic Acid (Aspirin) Derivates. *Chempluschem.* 2019, 84, 403-415.
20. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment Modulates the Production of Cytokines and Improves Trophoblast Function in an in Vitro Model of Early-Onset Preeclampsia. *The American Journal of Pathology.* Vol. 186, No 12, December de 2016.
21. The Establishing and Emerging Used of Aspirin. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006, 99, 283–286.
22. Katzung, Bertram G. (2007). «Chapter 36. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout». *Basic & Clinical Pharmacology* (9 edición). McGraw-Hill. ISBN 0071451536.
23. Dzeshk M, Shantsila A, Lip G. Effects of Aspirin on Endothelial Function and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18 (11):83. .
24. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008;112:359.
25. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs* [Internet]. 2017 Nov;77(17):1819–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29039130>.
26. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10).
27. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-5.
28. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Front Immunol.* 2017;8:261.
29. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. O'Gorman N., *American Journal Obstetrics and Gynecology*, january 2016.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

30. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criterio according to risk by FMF algorithm. Poon L., *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018, 51, 738-742.
31. Aspirin versus Placebo in pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia, Rolnik D., *NEJM*, 2017, 377,7, 613-622.
32. Bujold, E., Roberge, S., Lacasse, Y., Bureau, M., Audibert, F., Marcoux, S., ... Giguère, Y. (2010). Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 116(2, Part 1), 402–414. doi:10.1097/aog.0b013e3181e9322a
33. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcou S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 pt 1):402-14. .
34. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Gigupere Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(3):141-6. .
35. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-20.e6.
36. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-22.
37. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl 1:1-33.
38. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia, *N Engl J Med* 2017;377:613-22.

DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

39. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53–6.
40. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592–4.
41. Chronotherapy With Low-Dose Aspirin for Prevention of Complications in Pregnancy, *Chronobiology International*, Early Online: 1–20, (2012) ,Diana E. Ayala,1 Rafael Ucieda,2 and Ramón C. Hermida, DOI: 10.3109/07420528.2012.717455.
42. Grosser T, Smyth EM, Fitzgerald GA. Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. En: Brunton LM, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12na ed. México: McGraw–Hill Interamericana Editores; 2012. p. 959. .
43. Roberts MS, Joyce RM, McLeod LJ, Vial JH, Seville PR. Slow-release aspirin and prostaglandin inhibition. Vol. 1, *Lancet* (London, England). England; 1986. p. 1153–4.
44. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613–22.
45. Stanescu A-D, Banica R, Sima R-M, Ples L. Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction: a randomised trial. *J Perinat Med*. 2018 Sep;46(7):776–9.
46. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492-5.
47. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S829-S40.
48. Loussert L, Vidal F, Parant O, Hamdi SM, Vayssiere C, Guerby P. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2020;40(5):519-27.
49. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

50. M. Maäyeh, Novel interventions for the preventions of preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2021, 22 (2): 17.
51. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones de embarazo, parto o puerperio 2013 - Guías No. 11-15 Pag 523.
52. Vargas H VM, Acosta A G, Moreno E MA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial %J Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2012;77:471-6.
53. Wright D, Tan MY, O’Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, Wrihgt A. Nicolaides KH. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2019 Feb; 220 (2):199. E1-199.e13.
54. Cuckle H. Strategies for prescribing aspirin to prevent preeclampsia: a cost-effectiveness análisis. Obstet Gynecol 2020;135:217.
55. Ortved D, Hawkins T, Johnson J, Hyett J, Metcalfe A. The cost-effectiveness of first trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early onset pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019; 53:239-44. .



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Anexo 1. Cuestionario ASA en prevención de la preeclampsia

Pregunta
1. ¿Cuáles son los niveles de prevención? ¿Qué es la prevención primaria en salud? ¿Por qué es importante la prevención primaria en salud? ¿Cuáles son las medidas de prevención primaria?
2. ¿Existen medidas de prevención primaria en medicina materno fetal?
3. ¿Qué es el Ácido Acetil salicílico?
4. Principales usos de ASA
5. ¿Cuál es el papel del ASA en la prevención de la Preeclampsia?
6. ¿Cuál es el mecanismo de acción del ASA en la paciente pre-eclámpsica?
7. ¿Cuáles son las indicaciones para iniciar su uso?
8. ¿En qué edad gestacional debe iniciarse?
9. ¿Qué dosis debe usarse y por qué?, ¿cuál es la mejor estrategia de administración en términos de costo efectividad?
10. ¿En qué posología logra su mejor efecto?, ¿cuál es el mejor momento para ingerir el medicamento y porque razón? (Fraccionada en el día, numero de dosis, Hora)?
11. ¿Tiene interacciones medicamentosas? ¿Cuál medicamento o condición clínica contraindicaría el uso de ASA 150 mg está contraindicado para la prevención de preeclampsia?
12. ¿Cuál es la paciente candidata a iniciar ASA 150 mg para la prevención de preeclampsia?
13. ¿Tiene el ASA contraindicaciones relativas o absolutas?
14. ¿Qué riesgos maternos y fetales tiene su administración?
15. ¿Cuánto tiempo debe usarse durante la gestación?
16. ¿Qué es la preeclampsia y como se clasifica?
17. El ASA ¿Tiene efecto preventivo en otras patologías endoteliales o de la placentación?
18. ¿El uso de ASA con otras moléculas potencia su efecto? ¿Hablando de prevención de PE el uso de ASA más heparina de bajo peso molecular(HBPM) su uso combinado mejora la prevención de la PE?
19. ¿Debe realizarse alguna monitoria especial a los fetos de madres en las que se utilizó ASA para la prevención de preeclampsia?
20. ¿Cuál es la eficacia del uso de ASA para la prevención de preeclampsia comparado con otras intervenciones?
21. ¿Cuál es la seguridad del uso de ASA para la prevención de preeclampsia comparado con otras intervenciones?
22. ¿Cuáles son los principales factores que influyen en la decisión de iniciar ASA para la prevención de preeclampsia?



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

23. ¿Considera usted que la preeclampsia es un problema en salud pública (incluye impacto económico)?
24. ¿En qué semana se indica el inicio de ASA y por qué?
25. ¿En qué semana suspende el ASA y por qué?
26. ¿En qué escenarios clínicos considera usted debe suspender el ASA?
27. Considera usted que el uso de ASA en Preeclampsia es una medicación segura en términos de Teratogenicidad Aborto/óbito Sangrado, Efectos en el neonato, Otros
28. ¿Cómo califica usted el ASA (en términos de eficacia, efectividad, seguridad, efectos adversos, aceptación) comparada con las otras posibilidades farmacológicas?
29. Respecto al punto de corte para definir alto riesgo de preeclampsia, (OR o RR) ¿cuál es el mejor punto de corte para nuestra población?
30. Respecto a los modelos predictivos de PE de acuerdo a la literatura considera usted que: ¿Los modelos predictivos se adaptan bien a diferentes poblaciones? ¿Su implementación es costo efectivo? ¿Su Implementación es estresante para las pacientes? ¿La administración a la población general sin ninguna selección, aumentaría los efectos adversos?



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Tabla 1. Interacciones farmacodinámicas del ácido acetilsalicílico

Interacciones farmacodinámicas del ácido acetilsalicílico (42).	
Fármaco	Resultados de la interacción
• Antiinflamatorios no esteroideos	Puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales
• Diuréticos	Puede ocasionar un fallo renal agudo en pacientes deshidratados.
• Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	Aumenta el riesgo de hemorragia en general y de hemorragia digestiva alta en particular.
• Anticoagulantes orales	Aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.
• <u>Trombolíticos</u> y antiagregantes plaquetarios	Aumenta el riesgo de hemorragia.
• β -bloqueantes	Disminución del efecto antihipertensivo debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.
• Insulina y <u>sulfonilureas</u>	Aumenta el efecto hipoglucemiante.
• Vancomicina	Aumenta el riesgo de <u>ototoxicidad</u> de la vancomicina.
• Alcohol	Aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.
• Antiácidos	Pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.
• Digoxina	Incremento de los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos.
• Barbitúricos	Aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

• Zidovudina	Aumenta las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la <u>glucuronidación</u> o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático.
• Ácido valproico	Disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.
• Fenitoína	Incremento de los niveles plasmáticos de fenitoína.

