

11211

3  
20

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

AGO 27 1994

SECRETARIA DE SALUD  
DIRECCION DE POSGRADOS  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

**LA ASPIRINA Y LA PREVENCION  
DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA  
INDUCIDA POR EL EMBARAZO**

**T E S I S  
QUE PRESENTA**

**DR. JOSE ALANIS FUENTES  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**



MEXICO, D.F.

1994.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## INDICE

INDICE	1
AUTORIZACIONES	2
ANTECEDENTES	3
MARCO HISTORICO Y PATOGENIA	4
MARCO DE REFERENCIA	20
JUSTIFICACION	23
OBJETIVO	23
HIPOTESIS	24
DISEÑO	24
MATERIAL Y METODO	24
VALIDACION DE DATOS	27
RESULTADOS	29
DISCUSION	32
CONCLUSIONES	33
CUADROS Y GRAFICAS	
BIBLIOGRAFIA	

1.- TITULO

LA ASPIRINA EN LA PREVENCION DE LA ENFERMEDAD

HIPERTENSIVA INDUCIDA POR EL EMBARAZO.

2.- AUTORIZACIONES.

  
DR. CARLOS RIVERO LOPEZ  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

SUBDIRECCION  
DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

S.S.A. MEXICO; D.F.

  
DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS

SUBDIRECTORA DE INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

MEXICO; D.F.

  
DR. CARLOS RICALDE BAS

SUBDIRECTOR DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

S.S.A. MEXICO; D.F.

### 3.- AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ricalde por permitirme llevar a cabo uno de mis sueños al hacer posible mi especialización.

A todos y cada uno de los médicos adscritos al servicio, por su compañerismo al compartir sus experiencias, en especial a los doctores Audifred y Tsubaki.

A Polo por su amistad y cada uno de los minutos dedicados a mi aprendizaje.

A mis Padres y hermanos por su compañía en momentos difíciles

A Vero por toda su ayuda.

A TODOS USTEDES GRACIAS;

#### 4.- ANTECEDENTES:

Los estados hipertensivos del embarazo consisten en la preeclampsia y eclampsia, (que se conocen también como hipertensión inducida por el embarazo, toxemia ó gestación EPH edema, proteinuria, hipertensión), hipertensión crónica (esencial o secundaria a enfermedad renal, enfermedad endócrina u otras causas).

Se define hipertensión crónica como aquélla que se encuentra antes de la concepción o antes de la semana 20 de la gestación y que persiste durante más de 6 semanas después del parto. El término hipertensión se define como la presión arterial de 140/90 mm Hg o más.<sup>(1)</sup>

Dos tipos de hipertensión pueden complicar el embarazo. El tipo más común es aquel que es inducido por el embarazo y se desarrolla durante el tercer trimestre; acarreando un riesgo para el binomio madre-producto cuando la hipertensión es severa o se acompaña de proteinuria (preeclampsia).

El otro tipo de hipertensión es esencial y se caracteriza por estar presente desde el inicio del embarazo; la preeclampsia es más probable que se desarrolle en mujeres con antecedentes de hipertensión que en las normotensas.<sup>(14)</sup>

Se produce preeclampsia casi en un 8% de la población

general, la frecuencia varía según la localización geográfica; son factores predisponentes la nuliparidad, raza, edad materna menor de 20 y mayor de 35 años, estado socioeconómico bajo, gestación múltiple, enfermedad trofoblástica gestacional, polihidramnios, hidropesía fetal no inmunitaria, diabetes, hipertensión crónica o enfermedad renal subyacente. (1,23) Estudios más recientes muestran a la hipertensión inducida por el embarazo como una causa importante de morbimortalidad materna y perinatal en un 5 al 15%. (1,2,3,4,23,26)

#### Marco histórico y patogenia:

Spiegelberg en 1878 fué el primer tocólogo que mencionó una relación entre la toxemia y el embarazo; indicó que la irritación de los nervios uterinos podría conducir a un vasoespasmo arteriolar renal. En la preeclampsia, recomendando la eliminación inmediata del tejido placentario y sangre coagulada que pudieran actuar como estímulo reflejo, correspondiéndole el mérito de haber sido el primero en enunciar la teoría del reflejo uterorenal, sostenida posteriormente por Sophian (1949-1961) (27)

Magara en 1960 indica que la hipercolesterolemia favorece la degeneración placentaria, siguiéndole autólisis con liberación de productos vasoconstrictores tóxicos. (19,27)

En 1929 Beker demuestra que los vasos uterinos de vacas primigrávidas son más estrechos que los de las multigrávidas.

La etiología de la preeclampsia fue dilucidada por Ogden, Hildebran y Page en 1940, produciendo hipertensión en perras preñadas con pinzamineto de la aorta abdominal por debajo de las arterias renales y no observándola en los mismos animales posterior a la histerectomía, llegando a la conclusión de que el feto, la placenta y el útero son los responsables del aumento de la presión sanguínea en los animales estudiados. Estos estudios fueron corroborados por Van Bouwdjijk Bastiannse y cols en 1954 con experimentos similares en conejas. (27)

La prueba de la existencia de isquemia placentaria en la toxemia la aportaron Browne y Veall en 1953 demostrando mediante la inyección de sodio radiactivo ( $^{29}\text{Na}$ ) una reducción del flujo sanguíneo placentario hasta un tercio del normal en pacientes con preeclampsia, pero también encontraron los mismos cambios en pacientes con

hipertensión crónica. Mientras tanto Morris y cols, (1956) demostraron que la disminución del flujo uterino es proporcional a la gravedad de la preeclampsia. (19,27)

En 1974, Pritchard y cols, así como Roberts en 1976 encontraron una disminución del conteo de plaquetario, tiempo de protomobina alargado, una franca elevación de producto de degradación de la fibrina de pacientes eclámpticas estudiadas. (4,5,6,27)

A Louis Webstein en 1982 se le atribuye la descripción del síndrome de homólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia, asociado en mujeres eclámpticas. (4) Síndrome de HELLP. (4,5,6,12)

No se ha dilucidado la causa de la preeclampsia-eclampsia pero se necesita tejido trofoblástico para desencadenar su fisiopatología. Una vez que surge, el espasmo vascular persiste hasta que se expulsan o evacúan las vellosidades coriales. (27,43)

Chesley ha señalado a la preeclampsia como la enfermedad de las teorías. (1,42)

- 1.- Un fenómeno de rechazo
- 2.- Alteración del riego placentario.
- 3.- Reactividad vascular alterada.
- 4.- Desequilibrio entre prostaciclina y el tromboxano.
- 5.- Disminución de la tasa de filtración glomerular con retención de sodio y agua.
- 6.- Disminución del volumen intravascular.
- 7.- Aumento de la irritabilidad del sistema nervioso.
- 8.- Coagulación intravascular diseminada.
- 9.- Isquemia de la musculatura lisa uterina por estiramiento.
- 10.- Causas dietéticas.
- 11.- Factor genético.
- 12.- Endotelina.
- 13.- Radicales libres.

Es discutible el efecto de la preeclampsia-eclampsia sobre el desarrollo de la hipertensión crónica, siendo más frecuente que se desarrolle en multiparas con eclampsia.

Una hipótesis para explicar los cambios en la reactividad vascular en la patogenia de la preeclampsia se orienta al desequilibrio en la producción de prostaglandinas con lo cual aumenta la producción de tromboxano y no de

prostaciclina. El tromboxano estimula la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. (12,23)

Se entiende que existe hipertensión durante la gestación cuando: (29)

- 1.- Los niveles absolutos de la tensión arterial sistólica alcanzan o superan los 140 mmHg y/o la tensión arterial diastólica alcanza o supera los 90 mm Hg por lo menos en dos ocasiones con un intervalo mínimo de 6 hrs.
- 2.-La Tensión arterial sistólica sufre un incremento de 30 mm Hg o más y/o la diastólica de 15 mm Hg, por lo menos en dos ocasiones con un intervalo mínimo de 6 horas.
- 3.-La Tensión arterial media (TAM), que es un tercio de la suma de la TA sistólica mas el doble de la tensión arterial diastólica, alcanza un valor absoluto de 105 o más, y/o un incremento mayor o igual a 20 mm Hg, por lo menos en dos ocasiones y con un intervalo mínimo de 6 horas.

En 1972, el Comité de Terminología del Colegio Americano de Tocólogos y Ginecólogos proponen la siguiente clasificación

para el grupo de afecciones denominadas "Toxemias gravídicas". (27)

#### 1.-EDEMA GESTACIONAL

Es la acumulación general excesiva de líquidos en los tejidos, de modo que después de reposo en cama durante 12 horas aún se produzcan fôveas a la presión o se ganen 2,300 g o más de peso a la semana debido a la influencia del embarazo.

#### 2.-ALBUMINURIA GESTACIONAL.

Es la producción de albuminuria, durante el embarazo o bajo su influencia, sin que haya hipertensión, edemas, infección renal o una enfermedad vascular renal intrínseca conocida.

#### 3.-HIPERTENSION GESTACIONAL.

La hipertensión gestacional es la hipertensión que sobreviene durante el embarazo o dentro de las primeras 24 hrs siguientes al parto, en una mujer previamente conocida como normotensa. No hay ningún otro indicio de preeclampsia o de enfermedad vascular hipertensiva. La presión sanguínea retorna a los niveles normotensos durante los 10 días siguientes al parto.

Algunas pacientes con hipertensión pueden, de hecho, tener preeclampsia o una enfermedad vascular hipertensiva, pero no satisfacen los criterios de ninguno de dichos diagnósticos.

#### 4.-PREECLAMPSIA.

La preeclampsia es la aparición de hipertensión acompañada de albuminuria, edema o ambos, debido al embarazo o a influencia de embarazo reciente. Tiene lugar a partir de la semana 20 de la gestación, pero puede aparecer antes de este tiempo ante una enfermedad trofoblástica gestacional. La preeclampsia es predominantemente un trastorno de primigrávidas.

#### 5.-ECLAMPSIA.

La eclampsia es la aparición de una o más crisis convulsivas no atribuibles a otras afecciones cerebrales, tales como epilepsia o hemorragia cerebral, en una paciente con preeclampsia.

#### 6.-PREECLAMPSIA O ECLAMPSIA SOBREAÑADIDA.

Se presentan en una paciente con enfermedad vascular hipertensiva crónica, o renal, cuando la hipertensión antecede al embarazo, determinada mediante registros previos de la presión sanguínea

se requiere un aumento de la presión diastólica de 15 mm Hg y de la aparición de edema, albuminuria, o ambas cosas durante el embarazo, para establecer el diagnóstico.

#### 7.-ENFERMEDAD HIPERTENSIVA CRONICA.

La enfermedad hipertensiva crónica es una hipertensión persistente, de cualquier causa, antes del embarazo o antes de la semana 20 de la gestación o hipertensión persistente a partir del día 42 del postparto.

#### 8.-TRASTORNOS HIPERTENSIVOS NO CLASIFICADOS.

Son aquellos en que la información es insuficiente para su clasificación.

#### Evaluación y diagnóstico:

Por medio del interrogatorio es importante precisar si existía hipertensión previa al embarazo y conocer sus presiones sanguíneas previas al embarazo, o si existen causas aparentes de la hipertensión. En relación a la exploración física se debe incluir edema, proteinuria, tensión arterial y exploración de ojo, exploración electrocardiográfica, examen neurológico, (explorando especialmente los reflejos tendinosos profundos), exploración abdominal para valorar si existe

hipersensibilidad hepática.

En cuanto a los datos de laboratorio deberán solicitarse:

Biometría hemática completa, valorando especialmente hemocentración tomando en cuenta el hematocrito y buscar plaquetopenia, solicitando ácido úrico el cual debe ser menor de 6 mg/100 ml, urea, nitrógeno y proteínas totales.

El calcio urinario en cifras inferiores a 100 mg/24 hrs, es altamente sugestivo de preeclampsia.

La depuración de creatinina se considera francamente patológica se desciende por debajo de 90 mg/l.

Las enzimas hepáticas, fundamentalmente TGP, TGO y DHL no se encuentran elevadas en el embarazo normal. Las pruebas de coagulación son indispensables para el diagnóstico, ya que forman parte del mismo padecimiento.

#### Fisiopatología.

Antes del augeamiento de la biopsia hepática la anatomía patológica del hígado en la toxemia sólo se podía hacer en pacientes que sucumbían ante esta enfermedad. En ellas se encontraban grandes hematomas subcapsulares, algunos de los cuales se rompían hacia la cavidad peritoneal. Los hematomas subcapsulares provenían de la profundidad del órgano o se formaban a partir de la cápsula. En estudios más recientes de biopsias hepáticas percutáneas de las pacientes con

toxemia se demostraron placas de necrosis con depósitos de fibrina. (24,23)

La inmunofluorescencia de las biopsias reveló una tinción difusa de los sinusoides al tratarlas con antisuero contra el fibrinógeno. En las mismas áreas también se observó una tinción fluorescente leve a moderada con antisueros para IgG, IgM y complementario. En las biopsias de embarazadas normales no aparecieron tales depósitos de fibrina. (24,30)

Alrededor del 10% de las pacientes preeclámicas tienen ictericia clínica y en algunas pacientes las alteraciones hepáticas se destacan más que la hipertensión o que la proteinuria. Cabe mencionar que muchas de las pacientes con hígado graso del embarazo exhiben evidencias concomitantes de toxemia con proteinuria y función renal disminuida. (7,24,30)

Placenta: A las 16 semanas de la gestación, las arterias espirales del lecho placentario van perdiendo su tejido músculoelástico y se ensanchan, permitiendo así un aumento en el aporte sanguíneo que el útero grávido requiere.

En la preeclampsia estas modificaciones a veces no tienen lugar y queda un segmento constrictivo en la arteria espiral. En este segmento estrecho se produce necrosis y la filtración de los vasos sanguíneos producen un cuadro típico de aterosclerosis aguda. El primer estudio al

microscopio electrónico del glomérulo de la paciente toxémica es el que publicó Farquhar en 1959 donde se demostró una pronunciada tumefacción de las células del endotelio glomerular y depósitos de material fibrinoide en las células endoteliales y debajo de ellas. Spargo y cols confirmaron esta comunicación y llamaron a esta lesión **ENDOTELIOSIS CAPILAR GLOMERULAR.** (1,6,19,20,21,22,27,30)

La microscopía óptica de las biopsias renales revela que la luz del capilar no contiene sangre y se halla tumefacta por las células endoteliales y mesangiales.

La membrana basal en cambio, no aparece engrosada y existe escasa proliferación de las células endoteliales y epiteliales; se ha mencionado que ya a las 4 semanas del puerperio éstas alteraciones glomerulares se resuelven por completo. (8,24,27)

La presencia de lesión glomerular concuerda más con el grado de proteinuria. En la toxemia la proteinuria abarca los valores mínimos de 500 mg en las 24 hrs hasta cifras que causan síndrome nefrótico; es interesante que las situaciones con lesiones similares (síndrome hemolítico-urémico) y después del desprendimiento de la placenta, pero también se forman depósitos de fibrina de los glomérulos. (8,24,27,30)

Sistema nervioso central. En la toxemia la causa de la muerte más común es la hemorragia cerebral, que ocurre en alrededor del 60% de las pacientes que mueren por eclampsia. las hemorragias son petequiales y también se caracterizan por grandes hematomas. (27,30,42)

Una causa inusual de cefalea y/o convulsiones en el postparto es la trombosis venosa cerebral. La mayoría de las veces el trombo se forma en una de las venas que cubre la corteza parietal. Las convulsiones pueden ser idénticas a las de eclampsia. Su causa no se conoce con claridad, pero es probable que se relacione con el estado hipercoagulable que se tiene lugar en el postparto y que también explique la flebotrombosis puerperal y la insuficiencia renal consiguiente. (24,42)

En el embarazo ocurren modificaciones llamativas de la coagulación que se caracterizan por un aumento de los factores de la coagulación y disminución de la actividad de fibrinolisis. En efecto, aumenta el fibrinógeno plasmático y de los factores VII, VIII, X, XIII, y este aumento se acompaña de una disminución del nivel del activador del plasminógeno.

En el embarazo el equilibrio de los factores de la coagulación se desvía hacia una mayor coagulabilidad y una actividad fibrinolítica disminuida.

La coagulación intravascular diseminada incluye en la fisiopatología de la toxemia. Si bien sólo se observa evidencia franca de coagulopatía de consumo en una minoría de mujeres con toxemia, existen muchas evidencias sugestivas de una coagulopatía intravascular leve. En algunas pacientes los cambios en el consumo del factor VII preceden a la hiperuricemia, que es una característica bioquímica de la toxemia y en ocasiones se observa aunque no haya hipertensión. En la toxemia severa ocurre trombocitopenia; en un estudio prospectivo el recuento plaquetario disminuyó ya a las 22 semanas en mujeres que adquirieron toxemia. Además los estudios de la función plaquetaria de las mujeres toxémicas arrojan tasas de aglomeración plaquetaria máxima mucho más bajas como respuesta al colágeno, vasopresina y al ácido araquidónico, lo cual indicaría que estas plaquetas se aglomeraron y después se separan en la circulación. (4,24,38)

Los productos urinarios y séricos de la fibrina están elevados en la preeclampsia y se mantienen elevados en la orina hasta los 7 días del puerperio. Aunque la FGI<sub>2</sub> está aumentada en el embarazo, parece ser que el equilibrio se desvía hacia un estado de coagulación intravascular, tal vez por la mayor síntesis de tromboxano en las plaquetas. Si el aumento en la sensibilidad a la angiotensina que ocurre en

mujeres con toxemia es una manifestación de la síntesis disminuída de  $\text{PGI}_2$ , se pensaría que este mismo efecto podría crear una predisposición a la aglomeración con el consiguiente daño para las células endoteliales. En este sentido revisten interés las comunicaciones recientes de que los vasos fetales y maternos de pacientes toxémicas sintetizan menos  $\text{PGI}_2$  que los de la embarazadas normotensas (23) Estos estudios podrían esclarecer no sólo la fisiopatología de la toxemia, sino también muchos otros estados clínicos como el Síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica y la Shwartzman consecutiva a la introducción de endotoxina en la cual demostró una vía metabólica similar en la que el depósito de fibrina en el riñón, pulmón y sistema nervioso central.<sup>(45)</sup> Es notable que la reacción de Shwartzman ocurra después de una sola provocación con endotoxina en animales preñados. Aunque en la toxemia se registra una reducción del índice de filtración glomerular (IFG) en vista de que en el embarazo normal el IFG está aumentado en un 50% al 75%,<sup>(50)</sup> en la toxemia el IFG puede permanecer en valores que son normales para mujeres no embarazadas. El aumento del IFG en el embarazo produce un valor medio de nitrógeno uréico sanguíneo de  $8.7 \pm 1.5$  mg/100 ml, en comparación con  $13 \pm 3$  mg/100 ml en las no embarazadas y una creatinina sérica de

0.45 +- 0.6 mg/100ml, comparado con 0.67 +- 0.17 mg/100ml en las no embarazadas. En vista de que por cada reducción del 50% de IFG la creatinina y la urea sérica duplican su valor, todo aumento de la creatinina sérica desde 0.5 hasta 1 mg/100ml o de la urea desde 8 hasta 16 mg/100ml indica una reducción severa del IFG en la toxemia. (30)

El flujo sanguíneo plasmático en la toxemia cae del 62 al 84% de los valores para embarazadas normotensas, el urato sérico mayor de 4.5 mg/100ml es un importante marcador bioquímico de la presencia de toxemia; si excede de 5.5mg/100 ml. la enfermedad suele ser grave. El grado de hiperuricemia concordó bien con la severidad de la toxemia, con la lesión histológica hallada en la biopsia renal y con el pronóstico fetal. (24,30)

Mecanismos probables de la toxemia.

Se ha comprobado que durante el embarazo se incrementa la síntesis de  $PGI_2$  en los vasos sanguíneos y la síntesis de  $PGE_2$  en el útero y en el riñón, es probable que en la toxemia esté disminuida la síntesis de prostaglandinas.

Una posibilidad atrayente sería un efecto hormonal del embarazo, pero no pudieron demostrar los estrógenos a la progesterona influyan sobre la prostaglandina  $E_2$  plasmática o urinaria en las conejas, Sin embargo, si la síntesis de prostaglandina está disminuida en el útero, la reducción del

flujo sanguíneo uteroplacentario podría acarrear sufrimiento fetal y acrecentar la mortalidad fetal. En vista de que los experimentos con captopril sugieren que la síntesis uteroplacentaria de prostaglandina  $E_2$  depende de la angiotensina II, la reducción de la síntesis uterina de  $PGE_2$  inducirá el aumento de la síntesis uterina de renina. en la toxemia la actividad de renina plasmática es muy variable y algunos autores informaron que la angiotensina II plasmática es más alta en las embarazadas hipertensas. Cualquiera que sea la actividad plasmática de renina, la reducción de la síntesis de  $PGI_2$  en los vasos sanguíneos incrementa la sensibilidad de la angiotensina, de modo que el nivel absoluto de renina o de angiotensina es menos importante que la sensibilidad de las arteriolas a la angiotensina II, la secreción renal de renina puede disminuir porque la síntesis de prostaglandinas en las arteriolas aferentes es menor, dado que in vivo e in vitro la secreción de renina depende de la síntesis de  $PGI_2$  (1,24,27,30,46)

También existen evidencias de que para que haya una secreción normal de aldosterona es necesario que se sinteticen prostaglandinas de la glándula suprarrenal, de modo que la caída de la secreción de aldosterona que se registra en la toxemia podría obedecer a la disminución de

la renina o ser consecuencia directa de la caída de la síntesis de prostaglandinas en la glándula suprarrenal.

Además de intervenir en la génesis de la hipertensión, toda la alteración en la proporción entre la síntesis de  $PGI_2$  en los vasos sanguíneos y la síntesis de  $PGI_2$  en los vasos sanguíneos y la síntesis de tromboxano en las plaquetas podría conducir a la aglomeración plaquetaria.

A su vez podría hacer que en la toxemia se deposite fibrina en el sistema nervioso central, riñón, hígado y además puede causar coagulopatía de consumo<sup>(4,30)</sup>

Marco de referencia:

Actualmente existen múltiples estudios que tratan de explicar el origen de la preclampsia e historia asociada al embarazo y puerperio así como su manejo, cuidados perinatales, pruebas vasoconstrictoras (roll over test), marcadores bioquímicos, hematológicos, evaluación ultrasonográfica. (17,23,45)

En estudios anteriores Thomas<sup>(23)</sup> en 394 pacientes encontraron una incidencia de hipertensión en el grupo de control del 38%. Entre todos los grupos de estudios, las dosis bajas de ácido acetilsalicílico redujo el riesgo de hipertensión a una tasa de reducción de riesgo del 65%.

La terminación del embarazo por operación cesárea por

preeclampsia fue del 36% de las mujeres en el grupo control reportando los nacimientos del grupo de estudio, una reducción del riesgo de la operación cesárea del 34% contra el 8% que no requirieron la operación.

Entre 394 pacientes de 6 estudios, el riesgo relativo de enfermedad hipertensiva del embarazo entre las mujeres que tomaron ácido acetil salicílico fue de 35% (95% de intervalo confidencial).

El número de pacientes que no requirieron tratamiento fue de 4.4 midiendo que entre 4 y 5 mujeres con alto riesgo, podrán recibir tratamiento con aspirina para prevenir un caso de enfermedad hipertensiva del embarazo.

El ácido acetilsalicílico disminuyó el riesgo de bajo peso al nacer en recién nacidos entre un 44% y un 95% y redujo el riesgo de operación cesárea en 66%. No encontrando ningún efecto deletéreo sobre los fetos y muerte neonatal y tampoco encontró efectos adversos sobre las madres y neonatos asociados a la ingesta de ácido acetilsalicílico. (17,23,45)

la hipertensión inducida por el embarazo ocurre en un 5 al 15% de todos los embarazos, siendo la causa más relevante en la morbimortalidad obstétrica y perinatal desconociendo aún la causa exacta de su origen, (23) sugiriéndose la posibilidad de un desequilibrio entre sustancias vasoactivas y una reacción inmunológica materna, así como el

desequilibrio en la producción de prostaglandinas (tromboxano y prostaciclina) dando como resultado la constricción de la arteriolas, activación plaquetaria e insuficiencia uteroplacentaria.

El Tromboxano  $A_2$  y la prostaciclina son derivados a partir del ácido araquidónico por medio de la ciclo-oxigenasa.

La aspirina a bajas dosis inhibe selectivamente la síntesis de tromboxano  $A_2$  plaquetario, sin afectar la producción de prostaciclina derivada del endotelio.

Esta inhibición selectiva puede establecer las bases farmacológicas del efecto de la aspirina en la hipertensión inducida por el embarazo; en algunos estudios anteriores (34,35,36,37,39,40,41,42) no muestran la disminución de la frecuencia de la hipertensión inducida por el embarazo con la ingesta de 60 a 150 mg de aspirina en pacientes embarazadas durante el segundo y tercer trimestre demostrando una disminución en la hipertensión y proteinuria, pero no teniendo diferencia alguna en la comparación de los pesos de los productos recién nacidos vivos y sin encontrar ninguna diferencia entre los productos óbitos y los de muerte neonatal. (23,45)

Planteamiento del problema:

¿La administración del ácido acetilsalicílico, en embarazadas durante el segundo y tercer trimestre disminuye

la incidencia enfermedad hipertensiva del embarazo?.

**Justificación:**

En nuestra práctica durante el año de 1991 se detectaron 189 pacientes con preeclampsia/eclampsia con sus consiguientes complicaciones. Lo que hace necesario un adecuado control prenatal de la paciente embarazada susceptible de estos padecimientos<sup>(47)</sup>

Proporcionando a la población que acude a este hospital de una protección específica, al disminuir el riesgo de estos padecimientos, disminuyéndo el costo de la atención de muchas de estas pacientes a la terapia intensiva, el procedimiento quirúrgico que per sé conyeva riesgo y las condiciones tan desfavorables de las mismas durante su evento quirúrgico, así mismo como la reducción de las tasa de mortalidad perinatal y materna dentro de nuestro hospital.

**Objetivo:**

- 1.-Determinar el efecto de la aspirina en la prevención de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.
- 2.-Determinar la asociación de efectos secundarios de uso de ácido acetilsalicílico en el feto.
- 3.-Determinar su efecto sobre la tasa de operación cesárea

en éstas pacientes y su mortalidad perinatal.

#### 4.-Valorar efectos adversos.

##### Hipótesis:

Si la hipertensión inducida por el embarazo está mediada por incremento de Tromboxano  $A_2$  el cual produce vasoconstricción y agregación plaquetaria y el ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis de Tromboxano  $A_2$ .

Entonces la administración del ácido acetilsalicílico durante el embarazo disminuye la incidencia de hipertensión agregada al embarazo.

##### Diseño:

Comparativo, abierto, experimental, prospectivo, longitudinal.

#### 5.- Material y método:

##### Universo de estudio:

Pacientes del servicio de Obstetricia que acudan a consulta para control prenatal en este hospital del 10 de noviembre de 1992 al 30 de agosto de 1993.

##### Tamaño de la muestra:

Se calcula un promedio de 100 pacientes los cuales se integrarán en dos grupos uno de estudio y otro de

**control.**

**Tratamiento activo:**

Al grupo de estudio se le administrará 80 mg de ácido acetilsalicílico vía oral cada 24 horas en pacientes con embarazo entre las 13 y 36 semanas de gestación.

**El grupo de control:**

Pacientes con las mismas características que acudan al servicio de urgencias en trabajo de parto sin antecedentes de ingesta de ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos 30 días antes del inicio del trabajo de parto.

**Criterios de inclusión:**

pacientes embarazadas con antecedentes de hipertensión crónica, preeclampsia en embarazo previo/previos o que desarrollen hipertensión en el presente embarazo con embarazo mayor de 13 semanas hasta 36 semanas de gestación que acepten ingresar al protocolo.

**Criterios de exclusión.**

Uso reciente de antiinflamatorios no esteroideos, enfermedad cardiovascular o renal, discrasias sanguíneas, úlcera péptica, Diabetes mellitus, otras enfermedades asociadas.

**Criterios de eliminación:**

Pacientes que abandonen el estudio o que presenten complicaciones secundarias a la ingesta de ácido acetilsalicílico durante el estudio.

**variables dependientes:**

Biometría hemática, Química sanguínea, creatinina sérica  
tensión arterial, conteo plaquetario, gestación prolongada, hemorragia postparto, en el feto, pie zambo, defectos cardiacos, ciclopes, cierre de conductos, oligohidramnios, inhibición plaquetaria.

**Neonatales:**

cefalohematoma, púrpura del recién nacido, hemorragia subconjuntival, hemorragia intraventricular.

**Independientes:**

Edad, semanas de gestación, tensión arterial, tabaquismo, peso, raza y nivel socioeconómico.

**El procedimiento para la captación de información:**

Pacientes embarazadas de la consulta externa de este hospital que cumplan con los criterios de inclusión para el el grupo de estudio y pacientes en urgencias con los antecedentes y criterios antes descritos. para el grupo control.

Las pacientes que sean incluidas en el presente estudio se les hará control prenatal cada 15 días tomando lecturas de tensión arterial, con esfigmomanómetro de mercurio, incremento de peso, crecimiento uterino, los estudios paraclinicos de laboratorio se harán cada mes y se practicará un estudio ultrasonográfico en dos ocasiones, para el grupo de estudio.

#### Recursos materiales.

Se emplearán las instalaciones de la consulta externa del servicio de Obstetricia para la vigilancia y el control de las pacientes, en cuanto a los exámenes de laboratorio y gabinete serán efectuados en los laboratorios del propio hospital.

#### Recursos financieros.

Los exámenes serán pagados por las mismas pacientes ya que forman parte del control prenatal normal.

#### Validación de datos:

Es un estudio comparativo (estadística inferencial)

Número de grupos que compara: dos.

Tipo de escala de medición: Intervalo, ordinal y nominal.

Pruebas estadísticas: T de student, Chi cuadrada.

Presentación de resultados: Tablas, gráficas.

Consideraciones éticas: Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud. Título segundo, Capítulo I, artículo 17, sección II (investigación con riesgo mayor).

## 5.-RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 81 pacientes con edades comprendidas entre los 14 y 43 años de edad, dividiéndose en dos grupos, el grupo de estudio n=52 y el grupo control n=30 (cuadro 1), al grupo de estudio se le administró 80 mg de aspirina diarios entre las semanas 13 a 36 de la gestación y con los siguientes antecedentes obstétricos: G1 31%, G11 38%, G111 más 31% para el grupo de estudio, G1 23%, G11 27%, G111 o más 50% para el grupo control (gráfica 1).

Los criterios de inclusión fueron antecedentes de preeclampsia, eclampsia, hipertensión arterial crónica e hipertensión arterial inducida por el embarazo (cuadro 2), el inicio del trabajo de parto se presentó de las 33 a 45 semanas de la gestación, con un promedio de 39.02±1.5 semanas para el grupo de estudio y de 38.40±5 semanas para el grupo control (cuadro 3).

El inicio de la ingesta de aspirina para el grupo control fue a las 25 semanas (50) y un máximo de 32 semanas con un promedio de 29.60±4.8 semanas (cuadro 4).

La relación al conteo plaquetario al momento de su ingreso a urgencias con trabajo de parto fue de 291,654.62±75,608 para el grupo de estudio y de 261,900±77,988 para el grupo control (cuadro 5).

La determinación de hemoglobina fue de  $12.35 \pm 1.5$  para el grupo de estudio y de  $12.79 \pm 1.39$  para el grupo control (cuadro 6).

La glucosa sérica de  $88.1 \pm 9.4$  para el grupo de estudio y de  $91.3 \pm 17.2$  para el grupo control (cuadro 7).

Las determinaciones de creatinina sérica para el grupo de estudio fue de  $0.86 \pm 0.17$  (cuadro 8)

El ultrasonido fue normal en un 90% y anormal en un 10% (5 pacientes) un producto macrosómico y en cuatro retardo del crecimiento intrauterino (8%). (gráfica 2).

Se obtuvieron 24 productos femeninos y 30 masculinos para el grupo de estudio y 17 femeninos y 14 masculinos para el grupo control (gráfica 3).

Con respecto al peso de productos fue de  $3,061 \pm 532$  grs para el grupo de estudio y de  $2,902.42 \pm 531$  grs para el grupo control (gráfica 4).

Las calificaciones Apgar al minuto y a los 5 minutos fueron de  $7.29 \pm 1.5$  y  $8.46 \pm 1.5$  para el grupo de estudio y de  $7.55 \pm 1.26$  y  $8.72 \pm 1.0$  respectivamente para el grupo para el grupo control (cuadro 9).

En tanto la vía de obtención del producto para el grupo de estudio fue de 36 partos (67%) y 15 por operación cesárea (33%), para el grupo control fueron 15 partos (48%) y de 35 por operación cesárea (52%) (cuadro 10).

Se obtuvieron 52 productos vivos (96%) y 2 muertos (4%) para el grupo de estudio y para el grupo control fué de 29 productos vivos (94%) y 2 productos muertos (6%).(gráfica 5).

En cuanto al motivo de cesárea se disminuyó la incidencia de operación cesárea en un 39% por preeclampsia severa y 19% en general en el estudio. (gráfica 6).

El promedio de ingesta total de aspirina fué de 13.59±4.6 semanas (cuadro 11).

Los exámenes de orina mostraron 33 estudios normales (63.4%) y de 19 patológicos (36.5%) en el grupo de estudio y 14 normales (46.60%) contra 16 patológicos (53.4%) para el grupo control, tomándose como patológico la presencia de 10 o más leucocitos por campo (cuadro 12).

El desarrollo de preeclampsia en el grupo de estudio fue de 4 pacientes (8%) en comparación con el grupo control en que se presentó en 11 pacientes (37%) (gráfica 17). encontrándose una significancia estadística bastante importante con  $P=0.003$  ( $P = 0.005$ ) (gráfica 8).

## DISCUSION:

Para el primer objetivo, analizados y comparados los resultados de este estudio con la literatura hasta la fecha, se encontró lo benéfico que resulta el uso de la aspirina durante el embarazo reduciendo la incidencia de preeclampsia en un 29% esperado según la literatura.<sup>(43)</sup>

Para el segundo objetivo.-No se encuentra evidencia alguna de efectos deletereos sobre los fetos.

Para el tercer objetivo.- se demostró una disminución en la incidencia de operación cesárea por preeclampsia del 29% mismo mencionado en como esperado. No encontrándose ninguna muerte materna y con muertes fetales del 4% para el grupo de estudio y del 6% para el grupo control, mostrando una disminución del 2% en la mortalidad perinatal. 2 productos en el grupo de estudio ambos pretérmino con calificaciones Apgar 0 - 0 y de 2-5 y con pesos al nacimiento de 1,675 y 1800 kgs. Para el grupo control 2 productos muertos un producto de 39 semanas con peso de 3,00 grs con calificación Apgar 2-2 cuya madre presentó desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, y otro producto de 30 semanas de gestación con peso al nacimiento de 1600grs Apgar 3-4 hijo de madre con preeclampsia severa. disminuyéndose en un 2% la muerte perinatal.

Tampoco se encontró diferencia estadística alguna en las variables de Biometría hemática, química sanguínea, creatinina, conteo plaquetario.

#### CONCLUSIONES:

Objetivo 1.- Las dosis bajas de aspirina se asocian a la disminución en la incidencia de la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo y con ello de la preeclampsia.

Objetivo 2.- En este estudio se corrobora la seguridad del empleo de la aspirina después del primer trimestre del embarazo no encontrándose ningún efecto deletereo sobre los productos de dichas madres mejorando los resultados perinatales.

Objetivo 3.-Se observa una importante disminución de la tasa de operación cesárea y con esto una más rápida recuperación de la paciente puerpera con una importante reducción en costo hospitalario de la atención de este tipo de pacientes.

Objetivo 4.- Se demuestra que el empleo de este medicamento durante el embarazo es seguro posterior a la semana 13 de la gestación dando un margen de seguridad con la opción de mejores resultados perinatales para el

binomio madre-producto.

En general se sugiere con este estudio la seguridad del manejo de medicamentos durante el embarazo disminuyendo la incidencia de padecimientos como lo es el de los estados hipertensivos agregados al embarazo y específicamente la preeclampsia ya que es la primera causa en este hospital de muerte materna, beneficiando a las pacientes de este hospital y pudiéndose llevar a extramuros beneficiando a la población general, disminuyendo importantemente los costos de atención de pacientes embarazadas con este padecimiento, como son el costo de la cirugía en el caso de la interrupción del mismo por vía abdominal que es el mayor de los casos, complicaciones propias de la misma, días de estancia intrahospitalaria y lo que considero más importante la disminución de pacientes complicadas por preeclampsia que ingresan a la Unidad de terapia Intensiva y que muchas veces fallecen por consecuencia de las complicaciones del mismo síndrome.

En suma la aspirina es un medicamento seguro, económico que puede administrarse a la paciente embarazada y puede ser manejado desde el primer a tercer nivel de atención. Aunque es evidente que pese al uso de este fármaco se desarrolla el Síndrome por lo que parece ser un cofactor

en el desequilibrio del tromboxano  $A_2$  concluyendo que la aspirina puede ser útil en algunos casos para prevenir la presencia así como la intensidad del mismo.

## GRUPOS DE EDAD

EDAD	ESTUDIO		CONTROL	
	#	%	#	%
14-18	12	23.0	4	13.3
19-23	9	17.3	7	23.3
24-28	20	38.5	8	26.9
29-33	5	9.6	7	23.3
34-38	5	9.6	2	6.6
39-43	1	1.9	2	6.6
TOTAL	52	100.0	30	100.0

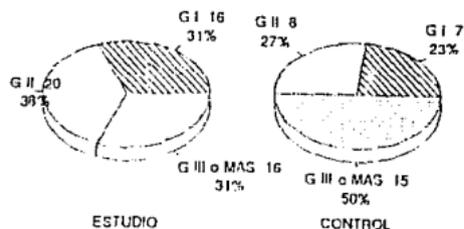
CUADRO 1

## ANTECEDENTES

ANTECEDENTE	ESTUDIO		CONTROL	
	#	%	#	%
PREECLAMPSIA	10	19.3	12	40
ECLAMPSIA	0	0.0	0	0
HTAS	2	3.8	3	10
HTAE	40	76.9	15	50
TOTAL	52	100.0	30	100

CUADRO 2

## NUMERO DE GESTACIONES



GRAFICA 1

## INICIO DE TRABAJO DE PARTO EN SEMANAS

SEMANA	ESTUDIO		CONTROL	
	#	%	#	%
33 o <	1	1.9	2	10
34	1	1.9	0	0
35	0	0	1	3.0
36	0	0	2	6.0
37	5	15	1	3.0
38	12	23	5	16.0
39	17	32.7	5	16.0
40	9	17.3	3	10.0
41	5	9.6	6	20
42	0	0	0	0
43	1	1.9	0	0
TOTAL	52	100	30	100

39.02 ± 1.68    38.04 ± 5.58

CUADRO 3

### INICIO INGESTA ASA EN SEMANAS

		%
23	3	5
24	5	13.4
25	1	1.9
26	1	1.9
27	1	1.9
28	7	13.4
29	3	5
30	7	13.4
31	4	7.2
32	4	7.2
33	0	

25.60 ± 4.83

CUADRO 4

### NUMERO DE PLAQUETAS X 1000

Nº PLAQ. (MILES)	ESTUDIO		CONTROL	
	#	%	#	%
90-149	1	1.9	2	5.6
150-209	6	11.5	4	13.3
210-269	9	17.3	8	26.6
270-329	17	32.6	10	33.3
330-389	18	34.6	5	16.6
390-436	1	1.9	1	3.33

291634.62 ± 73860.05 2619200.0 ± 77988.22

CUADRO 5

### HEMOGLOBINA

	ESTUDIO	%	CONTROL	%
9-9.9	3	5.7	0	0
10-10.9	5	9.0	1	3.3
11-11.9	15	28.8	11	36.6
12-12.9	9	17.3	4	13.3
13-13.9	11	21.1	7	23.3
14-14.9	7	13.4	5	16.6
15-15.9	0	0	2	6.6
16-16.9	2	3.8	0	0

12.35 ± 1.50

12.79 ± 1.39

CUADRO 6

### GLUCOSA SERICA

	ESTUDIO	%	CONTROL	%
56-60	0	0	1	3.3
61-65	9	17.3	5	16.6
66-70	40	76.9	20	66
71-75	3	5.7	5	16.6
76-80	0	0	0	0
81-85	0	0	1	3.3

68.10 ± 9.43

61.30 ± 17.27

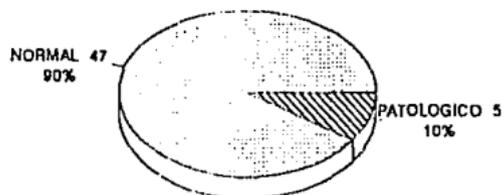
CUADRO 7

## CREATININA SERICA

	ESTUDIO	%	CONTROL	%
0.6	5	10	3	10
0.7	4	8	3	10
0.8	9	17	8	27
0.9	19	37	9	30
1.0	6	12	4	13
1.1	5	10	2	7
1.2	1	2	0	0
1.3	3	6	1	3
	0.90 ± 0.17		0.86 ± 0.17	

CUADRO 8

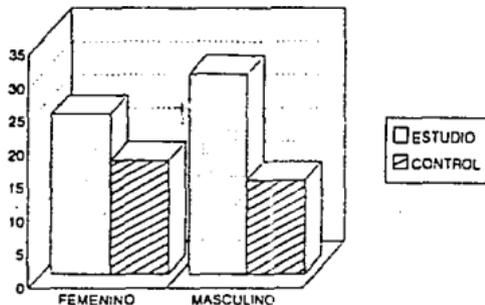
## USG



ESTUDIO

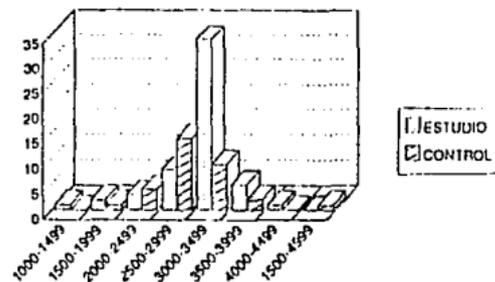
GRAFICA 2

## SEXO DEL PRODUCTO



GRAFICA 3

## PESO DE PRODUCTOS EN GRAMOS



GRAFICA 4  
ESTUDIO 3061.69 ± 532.12  
CONTROL 2902.42 ± 531.44

## CALIFICACIONES APGAR

	ESTUDIO I	%	ESTUDIO B	%	CONTROL I	%	CONTROL B	%
7	3	4	0	0	1	3	1	3
5	0	0	1	2	1	3	0	0
4	0	0	1	2	0	0	1	3
3	0	0	0	0	1	3	0	0
2	0	0	0	0	1	3	0	0
1	11	33	0	0	0	0	1	3
0	20	67	1	2	17	51	3	6
0	3	8	41	81	2	6	20	64
	<b>PROMEDIO</b>		<b>PROMEDIO</b>		<b>PROMEDIO</b>		<b>PROMEDIO</b>	
	1.25 ± 1.25		0.72 ± 1.08		2.75 ± 1.51		0.44 ± 1.25	

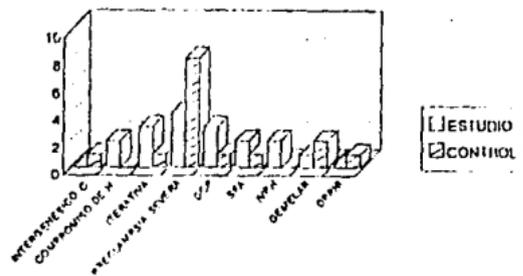
CUADRO 9

## VIA DE OBTENCION DE PRODUCTO

	ESTUDIO	%	CONTROL	%
PARTO	35	67	15	48
CESAREA	18	33	16	52

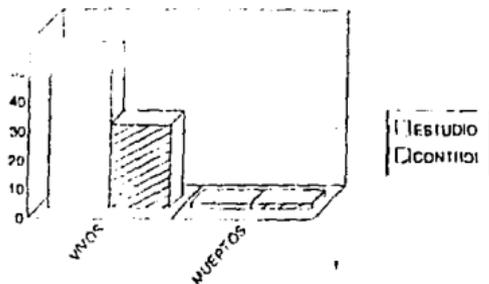
CUADRO 10

## MOTIVO DE CESAREA



GRAFICA 6

## CONDICION AL NACIMIENTO



GRAFICA 7

### SEMANAS DE INGESTA TOTAL

	No.	%
6.0-6.6	1	2
7.0-7.6	4	8
8.0-8.6	3	6
9.0-9.6	5	10
10.0-10.6	4	8
11.0-11.6	6	12
12.0-12.6	2	4
13.0-13.6	3	6
14.0-14.6	4	8
15.0-15.6	5	10
	13.59	1 - 4.67

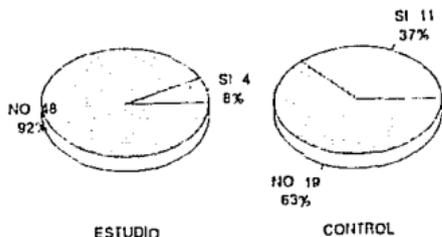
CUADRO 11

### EXAMEN GENERAL DE ORINA

	ESTUDIO	%	CONTROL	%
NORMAL	33	63.46	14	46.60
PATOLOGICO	19	36.54	16	53.49

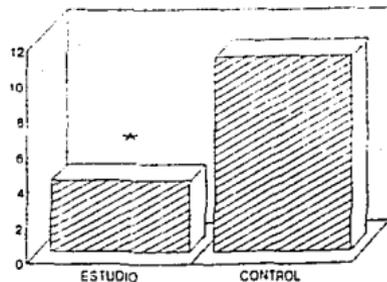
CUADRO 12

### DESARROLLO DE PRECLAMPSIA



GRAFICA 7

### DESARROLLO DE PRECLAMPSIA



GRAFICA 8

\* P < 0.005

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Martin L. Pernoll, Ralph C, Benson. Diagnóstico clínico - y tratamiento Ginecoobstetricos, ed, Manual Moderno 5a. ed. 1989 (18):346-361.
- 2.- Steven L. Clark, et al. Severe preeclampsia with persistent oliguria: Management of hemodynamic subsets.
- 3.--Jack A. Pritchard. management of preeclampsia and eclampsia. Kidney International 1980, 18:259:266.
- 4.-Louis Weinstein. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 142; 159,1982.
5. Baha M. Sibai. et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol sep 1986. 155 (3) : 501-508.
- 6.-Baha M. Sibai. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol feb 1990. 162 (2) : 311-316.

- 7.-Douglas R. Shanklin et al. Ultrastructural aspects of preeclampsia. Am j Obstet Gynecol sep 1989. 161 (3):735-741.
- 8.- George M. Rodgers et al. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. AM J Obstet Gynecol. oct 1988. 159 (4) : 908-914.
- 9.-Alfredo Nova et al. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol sep - 1991.165(3) : 724-727.
- 10.- James N Martin et al. Plasma exchange for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol jan 1990. 163 (1) : 126-137
- 11.- Leon C Chesley.Hypertension in pregnancy: definitions, familial factor, and remote prognosis. Kidney International, 1980. 18 : 234-240.
- 12.- James N Martin.The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. AM J Obstet Gynecol june 1991. 164 (6) part 1 : 1500-1513.
- 13.- Norman F Gant, et al, Control of vascular responsiveness during human pregnancy. Kidney International 1980.

18 : 253-258.

- 14.-Baha M Sibai. et al, Severe preeclampsia in second trimester: Recurrence risk and long term prognosis. Am J Obstet Gynecol nov 1991. 163 (5) part 1 : 1408-1411.
- 15.-Max H. Weill, et al. New concepts in diagnosis and fluid treatment of Circulatory Shock. Anesthesia and Analgesia mar-apr 1979. 58(2):124-132.
- 16.-M Neuman, et al, Maternal death caused by HELLP syndrome (with hypoglycemia) complicating mild pregnancy-induced hypertension in a twin gestation. Am J Obstet Gynecol - 1990;162:372-372.
- 17.-G.A Dekker, et al, Early detection of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1991;165:160-172.
- 18.-Nahan Wasserstrum. et al, Quantitative Hemodynamic - Effects of acute Volume Expansion in Severe Preeclampsia Obstet Gynecol 198;73:546-550.
- 19.-Marco A. Villar-Baha M Sibai. Eclampsia. Temas actuales Ginecologia y obstetricia, cd. interamericana 1988;2:351-372.

- 20.- Sergio Ferrazzani, et al. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 1990;162:366-371.
- 21.-Robert N. Taylor, et al. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. Am J Obstet Gynecol 1991;165:895-901.
- 22.-ROBERT N. Taylor, et al, Growth factor activity in blood of women in whom preeclampsia develops is elevated from early pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1839-1844.
- 23.- Thomas F. Imperiale. M.D. A METAS-ANALYSIS of Low dose Aspirin for the prevention of Pregnancy-induced Hypertensive disease. JAMA. 1991;266:261-265.
- 24.- Frederick P. Zuspan, M.D. Fetal and Maternal Medicine Especifican Disaes affecting Mother and Child.. Hypertension y pregnancy 1980. 547-567.
- 25.- G. Massoti. Differential Inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. The Lancet, dec 8, 1979:1213-1216.

- 26.- Baha M. Sibai, et al. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in mid-trimester. Am J Obstet Gynecol may 1, 1985. 152(1):32-37.
- 27.-Denis Cavanagh, Urgencias Obstetricas. ed. Salvat editores,S.A, 1982. cap.6 Toxemia eclamptogénica;115-144.
- 28.-J.González-Merlo. Protocolos de diagnóstico y Tratamiento en Obstetricia y Ginecología. ed. Salvat 1992; cap.12 Trastornos hipertensivos del embarazo:61-69.
- 29.-J.M. Carrera Macía y Cols.Protocolos de obstetricia, Estados hipertensivos del embarazo;ed. Salvat , 2a ed.1988 pp:120-127.
- 30.-Gerard N. Burrow. Complicaciones medicas durante el embarazo. ed. Panamericana 2a ed.cap 1 Toxemia e hipertensión;19-54.
- 31.- Bernard Spitz. Low-dose aspirin, Am J Obstet Gynecol 1988;159;1035-1043
- 32.-I. Downing, G.L. Shepherd. Reduced prostacyclin production in pre-eclampsia. The Lancet dec 1980;1374-.

- 33.-L.O Carreras, Prostacyclin and pre-eclampsia, The Lancet  
feb,1981;442.
- 34.-Charles E Brown M.D. Low-dose aspirin Am J Obstet Gynecol  
1990;163:1853-1861.
- 35.-Brian J. Trudinger, M.D. Low-dose aspirin therapy improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. -  
Am J Obstet Gynecol 1988;159:681-685.
- 36.-Baha M. Sibai M.D. How safe is aspirin use during pregnancy? , Contemporary OB/GYN, july 1988;73-82.
- 37.-Schiff E. et al. Low-dose aspirin does not influence the clinical course of women with mild pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol, 1990,nov 76 (5 pt 1) p; 742-744.
- 38.-Sibai BM, Diagnosis and management chronic hypertension in pregnancy, Obstet Gynecol 1991 sep, 78(3 (pt 1)).451-461.
- 39.-Barton JR. Sibai EM. Lowdose aspirin to improve perinatal outcome. Obstet Gynecol. 1991 Jun 34(2) p 251-261.

- 40.-Wallenburg HC, et al. Effect of low dose aspirin on vascular refractoriness in angiotensin-sensitive primigravida women. *Am J Obstet Gynecol* 1991 may 164 (5 Pt 1). p 1169-1173.
- 41.-Viinikka L. Acetylsalicylic acid and the balance between prostacyclin and Tromboxane  $A_2$ . *Scand J Clin Invest Suppl.* 1990-201; p 103-108.
- 42.-Breart G et al. Low-dose aspirin and nulliparae. *Lancet* 1991 oct 5. 338(8771). p 892.
- 43.-John R Barton, y. Baha M. Sibai, Aspirina a bajas dosis para mejorar el pronóstico fetal. *Clinicas Obstetricas y Ginecológicas* vol 2 1991:241-250.
- 44.-Norbert Gleicher, *Medicina clinica en obstetricia*, ed, Panamericana 1991 Alteraciones hipertensivas durante el embarazo pp 861-888.
- 45.-Baha M Sibai, Trastornos inmunitarios durante el embarazo, *Clinicas Obstetricas y Ginecológicas*, 1991 (1): 27-33.

- 46.-Cristela Hernández, MD et al. Eclampsia, Clinicas Obstetricas y Ginecologicas ed, interamericana 1990 (3):449-455.
- 47.-Servicio de Admisión Hospital General Manuel GEA González 1 enero 1991 31 diciembre 1991.
- 48.-Baha M. Sibai, Prevención de preeclampsia con dosis bajas de aspirina en mujeres nulíparas, AM J OBSTET GYNECOL 168: part 2; p.286.