



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

**Instituto Nacional de Perinatología**

**Isidro Espinosa de los Reyes**

*“Prevención de preeclampsia y resultados perinatales adversos relacionados. Calcio, aspirina, antioxidantes, vitamina D y L-arginina. Revisión Sistemática.”*

**Tesis**

**Que para obtener el título de especialista en:**

**Medicina Materno Fetal**

**PRESENTA**

**Dra. Sandy Mayela Centeno Del Toro**

**Dra. Sandra Acevedo Gallegos**

**Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina  
Materno Fetal**

**Dr. José Antonio Ramírez Calvo**

**Director de Tesis**

**Dra. Dulce María Camarena Cabrera**

**Director de Tesis**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

**HOJA DE AUTORIZACION**

**"PREVENCION DE PREECLAMPSIA Y RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS  
RELACIONADOS. CALCIO, ASPIRINA, VITAMINA D, ANTIOXIDANTES Y L-  
ARGININA. REVISION SISTEMATICA"**



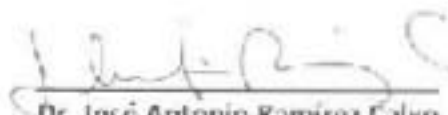
**Dr. Rodrigo Ayala Yáñez**  
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



**Dra. Sandra Acevedo Gallegos**

Profesor Titular del Curso de Medicina Materno Fetal  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



**Dr. José Antonio Ramírez Calvo**  
Director de Tesis

Médico Adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



**Dra. Dulce María Camarena Cabrera**  
Director de Tesis

Médico Adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## TABLA DE CONTENIDO

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| Resumen _____                    | 4  |
| Introducción _____               | 6  |
| Marco Teórico _____              | 7  |
| Métodos _____                    | 31 |
| Resultados _____                 | 45 |
| Discusión _____                  | 55 |
| Conclusiones _____               | 58 |
| Cuadros y Figuras _____          | 60 |
| Referencias Bibliográficas _____ | 76 |

**Palabras Clave:** Preeclampsia, prevención, aspirina, calcio, vitamina D, antioxidantes y L-arginina.

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN.** La preeclampsia es una enfermedad que afecta de un 5-8% de todos los embarazos y es una de las principales causas de muerte materna en países en desarrollo y por ello, las estrategias para reducir su incidencia han recibido una considerable atención. El objetivo de esta revisión es brindar al clínico la mejor evidencia disponible sobre las intervenciones más eficaces para prevenir esta enfermedad.

**MÉTODOS.** Se realizó una revisión sistemática que incluyó ensayos clínicos aleatorizados metodológicamente bien realizados que estudiaron intervenciones para prevención de preeclampsia con aspirina vs placebo, calcio vs placebo, vitamina D vs placebo, antioxidantes vs placebo y L-arginina vs placebo en pacientes de alto riesgo para presentar la enfermedad.

**RESULTADOS.** Se encontró una disminución en la incidencia de preeclampsia cuando aspirina se inició antes de las 20 y de las 16 semanas. En grupos seleccionados de pacientes aún administrada después de las 20 SDG logró el mismo efecto. La suplementación con calcio en pacientes seleccionadas disminuye la incidencia de preeclampsia. Los antioxidantes no disminuyen la incidencia de preeclampsia y fueron asociados con resultados perinatales adversos.

**CONCLUSIONES.** Aspirina y calcio son eficaces para disminuir la incidencia de preeclampsia. No se recomienda la suplementación con antioxidantes durante el embarazo. No existe evidencia suficiente que respalde la suplementación con vitamina D y L-arginina para prevenir preeclampsia.

**PALABRAS CLAVE:** Preeclampsia, prevención, aspirina, calcio, vitamina D, antioxidantes, L-arginina.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION.** Preeclampsia complicates 5-8% of all pregnancies and is one of the principal causes of maternal deaths in developing countries; these are reasons for the importance to look for strategies to prevent the disease. The objective of this revision is to give the best evidence about effective interventions for preeclampsia prophylaxis.

**METHODS.** A systematic review of randomized controlled trials was performed. Studies in which high risk women were randomized to low-dose aspirin versus placebo, calcium versus placebo, vitamin D versus placebo, antioxidants versus placebo en L-arginine versus placebo for preeclampsia prevention were included.

**RESULTS.** Low dose of aspirin administered before 16 y 20 weeks of gestation reduced significantly preeclampsia. In selected groups, aspirin administered after 20 weeks reduced preeclampsia. Calcium supplementation in selected groups reduced preeclampsia incidence. Antioxidants did not reduce preeclampsia and were associated with adverse perinatal outcome.

**CONCLUSIONS.** Low dose of aspirin and calcium supplementation are effectives to reduce preeclampsia incidence. Antioxidants supplementation is not recommended during pregnancy. Is not enough evidence to support vitamin D and L-arginine supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention.

**KEY WORDS:** Preeclampsia, prevention, aspirin, calcium, vitamin D, antioxidants, L-arginine.

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica y multifactorial que afecta tanto a la madre como al feto. Está estimado que afecta de un 5-8% de todos los embarazos, y es una de las principales causas de muerte materna en países en desarrollo, además de ser la mayor causa de morbilidad materna y perinatal. El parto pretérmino, asociado con los trastornos hipertensivos, es la principal causa de muerte neonatal temprana y de mortalidad infantil. Los sobrevivientes prematuros tienen una alta morbilidad respiratoria y neurológica a largo plazo.

Por este motivo, las estrategias para reducir el riesgo de preeclampsia y de trastornos hipertensivos del embarazo, así como sus consecuencias ha recibido una considerable atención; sin embargo el poco progreso ha sido debido a que la causa exacta de la preeclampsia no ha sido identificada.

Basados en la teoría de que la dieta con bajo consumo calcio que produce una respuesta compensatoria en los niveles de hormona paratiroidea, incrementando la contracción del músculo liso, y en consecuencia hipertensión, los investigadores han propuesto que la suplementación del calcio puede reducir la incidencia de preeclampsia. De igual forma la evidencia de que una temprana disfunción endotelial y alteraciones plaquetarias son en parte responsables de la preeclampsia ha provocado que se explore la posibilidad de administrar dosis bajas de aspirina para la prevención de preeclampsia.

Otros candidatos potenciales son los antioxidantes, ya que se ha observado que la preeclampsia se caracteriza por un incremento en el estrés oxidativo y un descenso de los antioxidantes séricos como vitamina A, C y E. Finalmente, la vitamina D se ha estudiado también porque hay trabajos que sugieren un importante rol del receptor de vitamina D en la placenta que regula la síntesis de hormonas involucradas en el embarazo y modula respuestas anti-inflamatorias que pueden estar involucradas en la preeclampsia.

## **MARCO TEÓRICO**

La hipertensión aislada que se desarrolla después de las 20 semanas de embarazo en una mujer previamente normotensa es definida como hipertensión gestacional, que generalmente tiene un buen pronóstico. Cuando la hipertensión se acompaña de proteinuria, se llama preeclampsia, que a diferencia de la hipertensión gestacional se acompaña de grandes riesgos y complicaciones perinatales. La preeclampsia se diferencia en leve o severa en base al grado de hipertensión y proteinuria (tabla 1). Por otra parte, las pacientes con preeclampsia que muestran signos de afección a algún órgano o retraso en el crecimiento intrauterino siempre se consideran con enfermedad severa<sup>1,2</sup>.

La preeclampsia es una enfermedad exclusiva del embarazo y la resolución de la enfermedad ocurre solamente con el parto. Mucho antes de la aparición clínica de la preeclampsia, se presenta una invasión trofoblástica anormal donde las arterias espirales tienen un grosor anormal fuera de la capa muscular que ocasiona



hipoperfusión placentaria<sup>3</sup>. La transformación vascular se completa normalmente entre las 20 y 22 semanas de gestación: por lo tanto los cambios patológicos puede ocurrir en este tiempo. El estrechamiento vascular es una observación que precede a las manifestaciones clínicas del preeclampsia y que marca tempranamente a los embarazos que la desarrollarán<sup>4</sup>.

La evidencia sugiere una tendencia familiar para preeclampsia: puede ser hereditaria, asociada a la presencia de un gen anormal de angiotensinógeno T235 o por una mutación en el factor V de Leiden. No todos los casos tienen un componente genético. Otros factores predisponentes para el desarrollo de preeclampsia incluyen a aquellos desórdenes caracterizados por enfermedad microvascular como la hipertensión arterial crónica preexistente, enfermedades de la colágena, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y diabetes, así como condiciones asociadas con grandes placentas como: embarazo múltiple, mola hidatiforme y placenta hidrópica. Además, ha sido encontrado en muchas pacientes preeclámpicas, actividad simpática incrementada pero reversible, que ocasiona vasoconstricción adicional. Todos estos mecanismos confluyen en un solo resultado que es la pobre perfusión placentaria, y es generalmente aceptado que la reducción del flujo placentario resulta en la producción de factores específicos circulantes que juegan un importante rol en la patogénesis de la preeclampsia<sup>5</sup>.

La preeclampsia agregada es clásicamente definida como la exacerbación de una hipertensión previamente existente a razón de 30 mmHg en la presión sistólica ó 15mmHg de la presión diastólica, junto con el desarrollo de proteinuria. El mayor indicador de preeclampsia agregada no es, sin embargo, la elevación de la TA o el edema, sino la proteinuria significativa (al menos 300mg/d) o una elevación en los

niveles de ácido úrico (al menos 6 mg/dl) durante la segunda mitad del embarazo. La incidencia de preeclampsia agregada varía de acuerdo a los criterios diagnósticos y a la severidad de la hipertensión crónica preexistente: 28% a 52% de las pacientes con hipertensión severa en el primer trimestre desarrollará preeclampsia agregada. Y pocas como 4.7% de las pacientes con hipertensión leve desarrollarán preeclampsia agregada. El índice más alto de desarrollo de preeclampsia agregada se ven en aquellas mujeres que tienen insuficiencia renal, hipertensión crónica de 4 años o más, o hipertensión en embarazos previos. Mujeres con preeclampsia agregada necesitan seguimiento especial, estrecho debido a la alta incidencia de desprendimiento de placenta<sup>6</sup>.

### **Afectación local y sistémica**

La reducida perfusión placentaria dispara la enfermedad multiorgánica vista en la preeclampsia. Se liberan productos a la circulación sanguínea que tienen como objetivo el endotelio vascular, causando disfunción endotelial a través de activación o daño<sup>3</sup>. Las altas concentraciones circulantes de factor de von Willebrand, endotelina, fibronectina, y un incremento en el índice tromboxano/prostaciclina sérico de la mujer con preeclampsia, son evidencia de la activación de la cascada de coagulación e incremento en la sensibilidad a presores vistos en la disfunción endotelial. Consecuentemente, las adaptaciones cardiovasculares normales del embarazo, como el incremento en el volumen plasmático, el decremento de la resistencia vascular, y el incremento en el gasto cardíaco, no ocurren.

Además, ahora está establecido que las alteraciones en la angiogénesis placentaria es un importante factor en el desarrollo de preeclampsia<sup>7</sup>. Sflt-1 (soluble fms-like tyrosine

kinase-1) es un factor antiangiogénico que se une a VEGF (factor vascular endotelial) y a PlGF (factor de crecimiento placentario), previniendo su interacción con receptores de células endoteliales y ocasionando disfunción endotelial<sup>8</sup>. Un estudio reciente demostró que las mujeres embarazadas propensas a desarrollar preeclampsia tienen niveles incrementados de sFlt-1 y reducción en los niveles de IGF y VEGF, los cuales son observados entre las semanas 5 y 6 antes de que haya signos clínicos evidentes de preeclampsia. VEGF es fundamental para mantener sanos los vasos sanguíneos periféricos pero también es necesario para mantener saludable el endotelio fenestrado de los glomérulos renales y sinusoides hepáticos, dos tejidos afectados en la preeclampsia. Basados en esta evidencia, un decremento o bloqueo de VEGF puede afectar negativamente al endotelio fenestrado de estos tejidos, apoyando la hipótesis de que el descenso de VEGF está involucrado en la patogénesis de algunos efectos negativos de la preeclampsia. Evidencia interesante de estudios reciente en oncología, han demostrado en los pacientes con cáncer con antagonismo de VEGF produce cefalea, hipertensión, proteinuria y coagulopatía, todos síntomas conocidos por ser característicos de preeclampsia<sup>9</sup>.

### **Prostaglandinas**

Las prostaglandinas juegan un papel importante en el embarazo normal y en preeclampsia. El incremento en el índice de producción endotelial de prostaciclina/tromboxano derivado de plaquetas en un embarazo normal no solo favorece la vasodilatación, sino que también aumenta la resistencia presora. En preeclampsia, el índice se invierte, con un incremento en los niveles de tromboxanos promoviendo una vasoconstricción y estado pro-agregante. En un estudio reciente en el cual se midieron los metabolitos urinarios de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y tromboxanos

(TxA2) se demostró que la reducción de producción de PG12 y el no incremento en la producción de TxA2 ocurre meses antes de la aparición clínica de la preeclampsia, que nos da un campo de exploración para el tamizaje de preeclampsia<sup>10</sup>.

### **Alteración multiorgánica y multisistémica de la preeclampsia.**

#### **Afectación cardiovascular**

El gasto cardiaco y el volumen plasmático están reducidos en la preeclampsia. La hipertensión es causada principalmente por el marcado incremento de la resistencia vascular junto con la alta sensibilidad a presores, un incremento en el índice tromboxano/prostaciclina, y la falla en la relajación endotelio- dependiente. Estos cambios van en contra de las adaptaciones cardiovasculares normales del embarazo, en los cuales incrementa el volumen plasmático y el gasto cardiaco y disminuye la resistencia vascular para optimizar la perfusión útero-placentaria<sup>11,12</sup>.

#### **Afectación renal**

Como resultado de una perfusión renal reducida disminuye también el índice de filtración glomerular, resultado en una baja fracción de filtración. El aclaramiento de ácido úrico disminuye y es un importante marcador de preeclampsia debido a que se presenta antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El daño glomerular y la subsecuente proteinuria es otra parte importante de la preeclampsia. La típica lesión renal de la preeclampsia es la endoteliosis capilar glomerular con edema mesangial. En el 50% de los casos puede haber glomeruloesclerosis focal y segmentaria que acompaña a la endoteliosis glomerular. Las anomalías usualmente remiten rápidamente después del parto, pero pueden persistir hasta el tercer o cuarto mes postparto. La retención de sodio es casi universal en preeclampsia, y la excreción renal

de calcio también está alterada, un fenómeno que ha sido la base en recientes estudios para usar la suplementación de calcio como prevención de preeclampsia. Los embarazos normales están caracterizados por un estado hipercalcémico, mientras que el embarazo con preeclampsia presenta una reducción en la fracción de excreción de calcio y pronunciada hipocalciuria. Ambos reducen los niveles en plasma de dihidroxivitamina D e incrementa los niveles de hormona paratiroidea, lo que sugiere un incremento en la reabsorción tubular distal de calcio<sup>8</sup>.

### **Afectación Hepática**

La combinación de vasoespasmo y precipitación de fibrina pueden ocasionar daño hepático. Las lesiones son típicamente periportales y tienen áreas de necrosis que en la mayoría son ocasionadas por isquemia del parénquima hepático debida a la deposición de fibrina en el sinusoides. La disfunción hepática en preeclampsia varía con la presencia de elevaciones leves de las enzimas hepáticas en el suero hasta el más extremo de los casos síndrome de HELLP, sangrado subcapular o ruptura hepática.

### **Afectación del sistema nervioso central**

La hemorragia cerebral es la complicación más seria de la preeclampsia. Otras manifestaciones de la preeclampsia incluyen cefalea, visión borrosa, escotomas, y ceguera cortical. Todas son transitorias, se resuelven con el control de la hipertensión o con el parto. Cuando se complican con crisis convulsivas, la preeclampsia entra en un estadio llamado eclampsia, el cual acarrea mayor morbi-mortalidad materna. La etiología precisa de las convulsiones no está clara, y estas no siempre correlacionan con la elevación de la TA; sin embargo, la inspección del cerebro invariablemente muestra hemorragias y petequias. Mientras la hemorragia es causada por

vasoespasmos e isquemia; la severidad de la hipertensión; infiltración vascular con depósitos de fibrinoide que llevan a edema, trombos y ruptura vascular; u otras causas aún debatibles. El incremento en la presión de perfusión cerebral por un tiempo prolongado puede eventualmente sobresaturar los mecanismos autorregulatorios cerebrales y provocar encefalopatía hipertensiva, edema vasogénico, y daño vascular, cambios observados en pacientes eclámpicas.

Indudablemente, la peor consecuencia de la hipertensión severa en el embarazo es la apoplejía. Incrementos severos en la presión diastólica (mayor a 110mmHg) ha sido previamente considerada como la más significativa que el incremento en la presión sistólica arriba de 160 mmHg cuando se mide en mujeres con riesgo de apoplejía. En un estudio que examina la relación de la presión sistólica con la incidencia de apoplejía en mujeres con eclampsia, 100% de las mujeres estudiadas que tuvieron apoplejía tuvieron valores de TA mayores a 155mmHg, mientras solo el 12.5% tuvieron valores de TA diastólica arriba de 110 mmHg. Este hallazgo no niega la importancia de monitorizar la TA diastólica pero sugiere que la TA sistólica puede ser más relevante, especialmente en aquellas pacientes con incremento en la presión de perfusión cerebral, debido a que muestran mayor asociación con apoplejía<sup>13,14</sup>.

### **Detección temprana de la Preeclampsia**

Está claro el amplio espectro de las alteraciones fisiológicas que ocurren tempranamente en los embarazos destinados a desarrollar preeclampsia, por lo que investigadores han tratado de identificar pruebas o combinaciones de ellas que puedan ayudar a identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia. Estas mujeres pueden ser consideradas para tratamientos que minimicen o prevengan la

morbilidad y mortalidad materna y perinatal. En un estudio retrospectivo sobre los parámetros de laboratorio asociados con pobres resultados perinatales en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo, los factores encontrados como significativos relacionados con malos resultados fueron la hipertensión severa que requiere tratamiento médico (TA diastólica mayor a 110 mmHg), el inicio temprano de la hipertensión severa, oliguria, proteinuria mayor a 5 g/d, plaquetas debajo de 100 000, elevación de enzimas hepáticas, hemólisis, aumento en los niveles de ácido úrico mayor a 6 unidades, y alteraciones en el sistema nervioso central.

No existen datos que apoyen el uso rutinario de cualquier estudio antes de la historia clínica, el examen físico y la presencia de proteinuria para detectar preeclampsia antes de sus manifestaciones clínicas. Un estudio demostró que la historia de preeclampsia en un embarazo previo, hipertensión crónica de al menos 4 años de evolución, una TA diastólica con valores arriba de 100 mmHg en el embarazo temprano fue asociada significativamente con alto índice de preeclampsia. Además, la presencia de proteinuria en el embarazo temprano fue asociada con resultados perinatales adversos independientemente del desarrollo de preeclampsia<sup>2</sup>.

## **Prevención**

### **Suplementación con Calcio**

En 1980 se describió por primera vez una relación inversa entre la ingesta de calcio y los trastornos hipertensivos del embarazo. Se basó en la observación de que la alta ingesta de calcio en los indios Mayas de Guatemala disminuía la incidencia de preeclampsia en esta población. Lo mismo se observó en otras regiones como Etiopía, lo que dio lugar a la hipótesis de que un aumento en la ingesta de calcio en el

embarazo podría reducir la incidencia de hipertensión y preeclampsia. Se ha encontrado una asociación entre preeclampsia e hipocalciuria, hipocalcemia, menor ingesta dietética de leche y entre eclampsia e hipocalcemia.

La baja ingesta de calcio puede provocar hipertensión al estimular la hormona paratiroidea o la liberación de renina, de manera que aumenta el calcio intracelular en el músculo liso vascular lo que provoca vasoconstricción. Una posible acción de los suplementos de calcio es que reducen la producción de hormona paratiroidea y el calcio intracelular, de manera que reducen la contracción vascular y también pueden reducir la contractilidad del músculo liso uterino y prevenir el trabajo de parto pretérmino<sup>16</sup>.

El calcio es un mensajero intracelular que regula un gran número de procesos celulares como transcripción de genes, proliferación, diferenciación, necrosis y apoptosis. La señalización por medio de iones de Calcio es excepcionalmente versátil, ejerciendo su función a diferentes rangos de concentración con ayuda de componentes celulares, estas funciones incluyen bombas, amortiguadores, intercambiadores y efectores.

Las células del trofoblasto y el calcio intracelular juegan un rol importante en las 3 fases distintivas de la implantación del blastocisto: aposición, adherencia e inclusión. El adecuado desarrollo de la implantación culmina en una placentación exitosa y un desarrollo embrionario normal.

La transferencia de calcio de la circulación a la fetal, a través de la capa placentaria de trofoblasto, es esencial para una mineralización ósea fetal apropiada. El RCIU y la preeclampsia están asociados particularmente con alteraciones en la homeostasis de calcio, y los síntomas incluyen hipocalcemia e hipercalciuria. Posibles alteraciones en



los canales de calcio dependientes de voltaje en placentas con preeclampsia podrán contribuir a la hipoxia por vasoconstricción<sup>15</sup>.

El calcio está involucrado en la señalización celular que regula la proliferación, diferenciación y migración del trofoblasto.

La mayoría de estos estudios realizados para probar la eficacia de la suplementación de calcio para prevenir la preeclampsia son muy variables en cuando la metodología y la población estudiada, algunos reportan que la suplementación con calcio oral (de al menos 1g/d) disminuye la incidencia de preeclampsia y parto pretérmino. Varios se han realizado en poblaciones donde la ingesta de calcio es baja. No se han documentado efectos adversos relacionados con la suplementación de calcio.

Dentro de las revisiones sistemáticas más importantes destacan la de Cochrane del 2008 (Hofmeyr GJ y cols)<sup>17</sup> donde se concluye que el uso de suplementos de calcio reduce la incidencia de preeclampsia, reduce la mortalidad materna o morbilidad grave. Sin embargo, en esta revisión se incluyen estudios con intervenciones que inician tan tardíamente como las 34 semanas de gestación y no se realizó un análisis de los estudios que utilizaron dosis debajo de 1g/d de calcio. Las características de las poblaciones fueron heterogéneas respecto al antecedente de baja ingesta dietética o ingesta suficiente de calcio.

Un meta-análisis del 2011 de Imdad A y cols<sup>16</sup>., reporta que la suplementación con calcio se asocia con una reducción de hipertensión gestacional, preeclampsia, parto pretérmino y mortalidad neonatal. Este estudio incluyó intervenciones también de inicio tardío (32 SDG) sin realizar un análisis de acuerdo al inicio de la intervención, solo incluyó estudios de países en vías de desarrollo, con pacientes sin alto riesgo para

enfermedades hipertensivas del embarazo en algunos de ellos, no se analizaron efectos secundarios ni resultados de acuerdo a dosis, ya que se incluyeron estudios donde las dosis variaban de 0.5 a 2g de calcio. Dentro de su discusión se menciona la heterogeneidad importante de los estudios analizados.

Los suplementos de calcio son interesantes como una intervención potencial para reducir el riesgo de preeclampsia. Es relativamente barato y fácil de conseguir en todo el mundo. No se han documentado efectos adversos durante la suplementación de calcio.

## **Vitamina D**

La vitamina D juega un papel crucial en el sistema endócrino manteniendo la homeostasis de calcio, mineralización ósea, función inmune, proliferación celular y prevención de enfermedades. La vitamina D no es una vitamina verdadera ya que se obtiene de otras fuentes y no solamente de la dieta. Se considera una pro-hormona ya que puede ser sintetizada a partir de un precursor esteroide si no se obtiene de la dieta. La vitamina D fue descubierta como tratamiento preventivo para raquitismo. Las acciones clásicas de esta hormona fueron descritas en el riñón y en los huesos. Ahora sabemos que la vitamina D está involucrada también en procesos no clásicos. La vitamina D por si sola carece de actividad biológica, pero un proceso enzimático la convierte a  $1\alpha,25$ -dihidroxi vitamina D que es la hormona que tiene diversas actividades biológicas. Los órganos donde se llevan a cabo las acciones no clásicas de la vitamina D incluyen los sistemas inmunes innato y adaptativo, células beta pancreáticas, el corazón y el sistema cardiovascular, modulación de respuestas inmunes, y control de la proliferación y diferenciación celular<sup>18</sup>.

Recientes trabajos sugieren importantes roles del receptor de vitamina D y sus vías de señalización en la placenta. El trofoblasto de la placenta humana expresa los receptores de vitamina D, y el citocromo P450 codificado por los genes CYP24A1 y CYP27A1. El trofoblasto produce y responde a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  regula la síntesis de hormonas involucradas en el embarazo e influencia respuestas anti-inflamatorias y anti-microbianas. En el embarazo temprano  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  induce la decidualización, la cual es crucial para la implantación. La deficiencia de vitamina D se relaciona con vaginosis bacteriana, alteraciones en el metabolismo del calcio y crecimiento fetal, preeclampsia, resistencia a insulina, diabetes mellitus gestacional y aumento en el índice de cesáreas<sup>19</sup>.

La ingesta de vitamina D se considera esencial para la salud materna y para la prevención de resultados perinatales adversos.

Los índices de preeclampsia se elevan durante los meses de invierno, cuando la producción dependiente del sol de  $25\text{OHD}$  se reduce y la deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de la preeclampsia. La preeclampsia está asociada con niveles circulantes IGF-1 y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  además, in vitro, IGF-1 incrementa la producción de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  por el sincitiotrofoblasto humano de placentas de embarazos normales pero no en los complicados con preeclampsia. Sin embargo, el rol de la vitamina D en preeclampsia no es claro, una de las hipótesis es que los niveles de vitamina D influyen en el balance de citocinas de Th1 a Th2, con una mayor expresión de citocinas de Th1 hay afectación en la tolerancia inmunológica a la implantación del embrión<sup>19</sup>.

La IOM de 2010 reporta que si los niveles séricos de  $25\text{OHD}$  son mayores a  $20\text{ng/dl}$  se considera al individuo como bien suplementado. Este documento también dice que los

individuos que tienen una dieta adecuada consumen suficiente vitamina D de la dieta sin considerar la raza, latitud o estación del año, y que no se requiere suplementación. Sin embargo estas recomendaciones deben tomarse con reserva. Por otro lado The Endocrine Society recomienda un nivel mayor a 30 ng/dl de 25OHD para considerarse como adecuadamente suplementado y recomienda una ingesta de 1500 a 2000 UI/d de vitamina D para mantener estos niveles<sup>18</sup>.

Al respecto se realizó una revisión sistemática por el grupo Cochrane en el 2012 (De-Regil LM)<sup>20</sup>, donde el objetivo fue determinar si había mejoría en los resultados perinatales de las mujeres que recibían suplementación con vitamina D, pero no sólo que ésta, sino que se tomaron estudios donde se utilizaba en combinación con otras vitaminas y calcio. Desafortunadamente no puede llegar a una conclusión definitiva dada la heterogeneidad de las intervenciones, las pacientes y el poco número de estudios de buena calidad metodológica.

### **Administración de Aspirina**

El ácido acetil salicílico o aspirina es una sustancia que acetila selectiva e irreversiblemente el grupo hidroxilo de uno de los residuos de serina de la ciclooxigenasa, produciendo la inhibición de COX. COX es una enzima que cataliza los primeros dos pasos en la síntesis de prostaglandinas desde el ácido araquidónico, incluyendo prostacilina PGI<sub>2</sub>, y tromboxano TXA<sub>2</sub>. Aspirina tiene mayor actividad contra COX1 que contra COX 2, y suprime más la acción de tromboxano A<sub>2</sub> que la de prostaciclina. Las prostaciclina causan vasodilatación y previenen la agregación plaquetaria, y el tromboxano A<sub>2</sub> es un potente agonista plaquetario y vasoconstrictor, aspirina tiende a prevenir la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. La acción es

irreversible y se deben sintetizar nuevas enzimas para producir más prostaglandinas. Las prostaglandinas parecen ser esenciales para la implantación, sin embargo las concentraciones endometriales de prostaglandinas son bajas en el embarazo más que en el ciclo menstrual, y la administración exógena de altas dosis puede inducir aborto. La conservación del embarazo puede depender de un mecanismo que suprime la síntesis de prostaglandinas y aspirina puede potencialmente cumplir con este mecanismo<sup>21</sup>.

La aspirina y otros antiplaquetarios han sido reportados como factores importantes en la inhibición de citocinas pro inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 8. También es capaz de estimular la producción de IL-3 in vitro. Aspirina puede también modificar la trombosis mediada por citocinas<sup>21</sup>.

La evidencia de que una temprana disfunción endotelial y alteraciones plaquetarias son en parte responsables del síndrome de la preeclampsia ha provocado que muchos investigadores exploren la posibilidad de administrar dosis bajas profilácticas de aspirina para la prevención de preeclampsia<sup>22</sup>.

En los ochentas algunas investigaciones con aspirina mostraban reducciones en la incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia. El tamaño limitado de esos estudios, sin embargo, hizo que no se pudieran sacar conclusiones definitivas sobre los potenciales beneficios del tratamiento con aspirina. Subsecuentemente, grandes estudios han fallado en demostrar tanto la reducción significativa en la incidencia de preeclampsia o mejorar los resultados perinatales. Uno de los estudios más importantes fue realizado en 1994 *Collaborative Low Dose Aspirin Study in Pregnancy* (CLASP), un estudio aleatorizado, placebo-controlado, multicéntrico, prospectivo de

9364 pacientes embarazadas. Los resultados de este estudio no apoyaron el uso rutinario de profiláctico o terapéutico de aspirina a dosis baja en todas las mujeres con alto riesgo de preeclampsia o RCIU. Sin embargo, el grupo de CLASP sugirió que la dosis baja de aspirina puede beneficiar a un subgrupo de mujeres de riesgo para preeclampsia de inicio temprano. Esto promovió la realización de otro estudio *Estudo Colaborativo para la Prevencao da Pre-eclampsia com Aspirina* (ECPPA) en 1996, en el cual los efectos de aspirina fueron examinados específicamente en embarazos de alto riesgo. El estudio falló en demostrar el descenso en la incidencia de preeclampsia o cualquier mejoría en los resultados perinatales.

Un estudio reciente mostró que un grupo de embarazadas normotensas que iniciaron aspirina entre las 12 y 14 SDG tuvieron disminución en la frecuencia de preeclampsia e hipertensión gestacional antes de las 37 SDG.

Algo en común de todos estos estudios es el consenso de que las dosis bajas de aspirina (menos de 81 mg/d) es seguro en el embarazo, apoyado por el seguimiento de niños hasta los 2 años de edad que fueron expuestos a aspirina in útero.

En este rubro existen múltiples revisiones sistemáticas y meta-análisis, dentro de las más importantes se encuentra la del grupo Cochrane 2012 (Duley L y cols)<sup>22</sup> que concluye que aspirina a dosis baja disminuye de forma leve a moderada el riesgo de preeclampsia y resultados adversos perinatales, sin embargo se necesitan más estudios para saber qué tipo de mujeres se benefician más de esta intervención, ya que los estudios incluidos demuestran una gran heterogeneidad en cuanto a la definición de alto riesgo. Otro aspecto a considerar en esta revisión es que el inicio de la intervención en algunos de los estudios incluidos fue después de las 20 SDG cuando el beneficio

teórico de la administración de aspirina es antes de las 16 semanas antes de que la implantación y la invasión trofoblástica se completen. Otra revisión sistemática importante es la realizada por Bujold E y cols en el 2010<sup>24</sup> donde se incluyeron solo estudios que iniciaran la intervención antes de la semana 16 en pacientes con alto riesgo para preeclampsia y dosis bajas de aspirina. Se concluyó que la administración de aspirina es un método eficiente para reducir la incidencia de preeclampsia y retraso en el crecimiento

Sin embargo, la última palabra en aspirina no está dicha. Aún no existe un consenso claro para determinar a quienes y qué dosis de aspirina se debe administrar para obtener mejores resultados.

### **Antioxidantes**

Los radicales libres son moléculas altamente reactivas que tienen un o más electrones libres. Los radicales libres como superóxido, peróxido de hidrógeno e hidroxilo están asociados a daño celular. Se forman de manera natural como producto del metabolismo normal del oxígeno y tienen un rol importante en la señalización celular. Los ácidos grasos polinsaturados de doble cadena son susceptibles a la oxidación por radicales libres. Estos se encuentran en abundancia en células de las membranas y en las lipoproteínas circulantes, haciendo estas estructuras altamente susceptibles a la oxidación y al proceso de peroxidación lipídica. Los radicales libres emergen de varias fuentes como la mitocondria a través del transporte de electrones por la citocromo p450 que es la mayor fuente de estas sustancias en células aerobias<sup>29</sup>.

Los antioxidantes son moléculas capaces de suavizar o prevenir la oxidación de moléculas. Remueven los radicales intermediarios e inhiben otras reacciones de

oxidación oxidándose a sí mismos. Los antioxidantes son derivados tanto de la síntesis endógena como la peróxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa o de la dieta (vitamina A, vitamina C, vitamina E). Los antioxidantes más importantes en plasma son la transferrina, lactoferrina, ceruloplasmina, albúmina, ácido úrico y haptoglobinas las cuales quelan la transición de iones de metal como el hierro y el cobre y previenen la producción de radicales libres por este mecanismo. La vitamina C busca los radicales libres solubles en agua mientras que la vitamina E busca los radicales libres solubles en lípidos. El incremento en el estrés oxidativo la peroxidación de lípidos puede resultar en el descenso en los niveles estas vitaminas antioxidantes. Las enzimas intracelulares antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa sirven como primera línea de defensa para destruir radicales libres<sup>29</sup>.

El embarazo normal exhibe un incremento en la peroxidación de lípidos y en el estrés oxidativo comparado con mujeres no embarazadas. El embarazo está caracterizado por cambios dinámicos en múltiples sistemas del cuerpo resultando en un incremento del oxígeno basal y en el consumo de energía en diferentes órganos incluyendo la unidad fetoplacentaria. Inicialmente la placenta se encuentra en un ambiente hipóxico como parte de su madurez desarrollando su vascularización y cambiando a un ambiente rico en oxígeno. La placenta es rica en mitocondrias, es altamente vascular, consume cerca de un 1% del índice metabólico de la mujer embarazada y está expuesta a una alta presión parcial de oxígeno materno que provoca un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno<sup>30</sup>.

El ON es también producido localmente por la placenta y junto con otras especies reactivas de nitrógeno contribuye al potencial estrés oxidativo en presencia de metales



de transición. La placenta también es rica en macrófagos favoreciendo la producción local de radicales libres como especies de cloro reactivas por auto catálisis en presencia de hierro<sup>29</sup>.

Los mecanismos de defensa contra el daño por radicales libres aumentan conforme avanza el embarazo. El cuerpo acumula susceptibilidad al insulto oxidativo y se evita con un sistema eficiente antioxidante. El rol de las vitaminas A, C y E para prevenir el daño por radicales libres no está bien conocido, y sus adecuaciones nutricionales son importantes en el embarazo. La placenta absorbe eficientemente vitamina C aún cuando las concentraciones de ácido ascórbico en la madre son bajas, ya que se absorbe por mecanismo pasivo. Generalmente el alfa tocoferol disminuye en la placenta y en el borde en cepillo del sincitiotrofoblasto conforme progresa el embarazo pero la ingestión de vitamina E puede elevar estos niveles<sup>29</sup>.

En contraste con el embarazo normal, la preeclampsia se caracteriza por un incremento en el estrés oxidativo y un descenso de los antioxidantes. En la circulación de materna, los niveles de vitaminas A, C, E, glutatión, la capacidad de unión a hierro, y la superóxido dismutasa están disminuidos. Con la baja actividad de la superóxido dismutasa, el óxido nítrico reacciona con superóxido para formar peroxinitrito el cual es un poderoso agente oxidante capaz de iniciar la peroxidación de lípidos. Otra fuente de estrés oxidativo en mujeres preeclámpticas es la activación de leucocitos en la circulación. La activación de neutrófilos también producen citocinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) y molécula de adhesión vascular VCAM-1, induciendo adhesión y activación endotelial. Esta activación de células produce daño local y disfunción celular debido a la peroxidación de la membrana

celular. Muchos marcadores de disfunción endotelial han sido reportados en mujeres que desarrollan preeclampsia, sugiriendo que la preeclampsia es un problema de disfunción endotelial<sup>30</sup>.

## **Vitaminas C y E**

La vitamina C (ácido ascórbico) es una vitamina esencial soluble en agua que se encuentra en frutas y vegetales; tiene importantes roles en la síntesis de colágeno, cicatrización de heridas, prevención de anemia, y como un antioxidante y quelante de especies de oxígeno reactivo y especies de nitrógeno reactivo en ambientes acuosos. La vitamina C es comúnmente administrada en dosis < 200 mg/d junto con otras preparaciones para el embarazo pero también se utiliza a dosis altas >1000 mg/d como un suplemento, solo o en combinación con vitamina E<sup>27,28</sup>.

La vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) es una vitamina soluble en lípidos de la membrana con interacción sinérgica con vitamina C.

La vitamina E es extremadamente importante durante las etapas tempranas del embarazo, desde el momento de la concepción hasta el desarrollo postnatal en la infancia. El momento y lugar exacto donde se requiere la vitamina E durante el embarazo aún no está claro. Sin embargo, parece tener un rol especial durante la implantación<sup>27,28</sup>.

Las concentraciones de vitamina E en la circulación materna aumentan durante el embarazo. El incremento de vitamina E compensa exactamente el aumento en la peroxidación de lípidos que determinarán en la madre el riesgo de presentar un aumento en el estrés oxidativo al final del embarazo.

Algunos estudios han tratado de demostrar que existen niveles más altos de vitamina E en mujeres normotensas que en aquellas con preeclampsia leve o severa, sugiriendo que la medición de vitamina E en plasma puede ser útil como marcador pronóstico para el desarrollo de preeclampsia. Otros estudios investigan en rol de la suplementación de antioxidantes en preeclampsia<sup>30</sup>.

Los resultados de los estudios relacionados son controversiales, Vitamina C (1000 mg/d) y E (400UI/d) han demostrado en sobre todo en estudios pequeños disminuir el riesgo de preeclampsia, sin embargo otros de mayor poder como el estudio VIP (Poston L y cols. 2006) no se demostró este efecto y además se asoció la suplementación de vitaminas C y E con aumento de productos con peso al nacimiento menos a 2.5 kg. Otro de los estudios más grandes INTAPP (Xu H y cols. 2010) inició la suplementación con vit C y E antes de las 18 SDG y concluye que la suplementación no reduce la incidencia de preeclampsia pero si aumenta las pérdidas gestacionales, el parto pretérmino y la ruptura prematura de membranas<sup>27,28</sup>.

Existen 2 revisiones sistemáticas y meta-análisis al respecto, la primera del 2007 por Polyzos NP y cols<sup>35</sup> donde se concluye que no se encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de preeclampsia, la muerte fetal o neonatal ni en productos pequeños para la edad gestacional. Reportan mayor incidencia de parto pretérmino que al momento del análisis estadístico no fue significativa. En esta revisión se incluyeron estudios con pacientes tanto de alto como de bajo riesgo para preeclampsia y no se menciona la edad gestacional a la que se inició la suplementación. Otra revisión sistemática y meta-análisis es la de Basaran A y cols<sup>34</sup> del 2010 donde se reporta que no hubo diferencia en la incidencia de preeclampsia, parto pretérmino, muerte neonatal

y materna ni en peso al nacimiento menor de 2500g. Se reporta también mayor incidencia de hipertensión gestacional que no se corroboró estadísticamente y disminución de desprendimiento prematuro de placenta en el grupo de la suplementación estadísticamente significativo. Esta revisión tampoco menciona la edad gestacional de inicio de la intervención y los estudios son heterogéneos respecto al tipo de pacientes, de alto y bajo riesgo para padecimientos hipertensivos.

Donde se suplementó únicamente con vitamina C se encuentra una revisión sistemática del grupo Cochrane 2012 (Rumbold A. y cols)<sup>31</sup> donde se concluye que la suplementación con vitamina C puede ayudar a prevenir preeclampsia durante el embarazo pero se necesita mayor evidencia para sustentarlo. Sin embargo esta revisión incluyó estudios donde la intervención no sólo incluía vitamina C sino combinaciones (algunos combinaban alopurinol o aspirina) y también incluyó estudios cuasi aleatorizados.

Para la suplementación sólo con vitamina E, hay otra revisión sistemática del grupo Cochrane 2012 (Rumbold A. y cols)<sup>32</sup> donde se concluye que hay pocos datos para afirmar que la suplementación con vitamina E es benéfica durante el embarazo. En esta revisión se incluyeron estudios cuasi aleatorizados, con inicio de la intervención tan tardía como 32 SDG, y combinación de vitamina E y otros suplementos como aceite de pescado y medicamentos como aspirina. Solo 4 estudios cumplieron con los criterios de selección.

## **L- arginina**

El embarazo es un estado fisiológico en el cual existen adaptaciones hemodinámicas importantes mantenidas por el incremento de la vasodilatación periférica. Las células endoteliales vasculares mantienen un tono vasodilatador sostenido no solamente por la producción de óxido nítrico (ON), sino también por las prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE). Además estas sustancias inhiben la adhesión y migración de los leucocitos y plaquetas en la pared vascular.

El óxido nítrico se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por una familia de enzimas denominadas ON sintetasas (ONS). La ONS del endotelio es una enzima dependiente de NADPH y  $Ca^{2+}$ .

No hay duda que el incremento en la producción de ON en el endotelio vascular y una bioactividad normal de ON son mecanismos críticos que explican las adaptaciones hemodinámicas durante el embarazo. En la preeclampsia una anomalía característica es la vasoconstricción periférica por lo que se ha propuesto una alteración en la producción endotelial de ON como potencial causa de esta vasoconstricción. Esta baja producción puede ser debida al mal funcionamiento de algunas vías que incluyen a L-arginina por ejemplo: 1) Deficiencia de L-arginina como sustrato, 2) alteración en su transporte y 3) Deficiencia de cofactores necesarios para la actividad normal de ONS.

La propuesta de usar L-arginina en la prevención de preeclampsia se basa en los argumentos fisiopatológicos mencionados y en el supuesto de que en países en vías de desarrollo puede existir deficiencia de algunos sustratos como pueden ser calcio y la misma L-arginina, y que es debido a esto que la incidencia de preeclampsia es diferente a la de los países desarrollados

## **JUSTIFICACIÓN**

Las estrategias de prevención continúan siendo investigadas; sin embargo el poco progreso en este tema se debe a que la causa exacta de la preeclampsia no ha sido identificada. En la actualidad hay poca evidencia que indique que la fisiopatología de la preeclampsia pueda ser revertida con algún tratamiento. Todas las terapias farmacológicas que se usan hoy en día solo son capaces de disminuir la progresión de la enfermedad, permitiendo la continuación de embarazo hasta que el parto es inminente.

La elección de estas cinco intervenciones es porque de las revisiones sistemáticas que se han realizado previamente, son estas intervenciones las que han demostrado seguridad y cierto grado de efectividad. Existen múltiples estudios sobre cada una de las intervenciones seleccionadas en esta revisión para tratar de demostrar una reducción de la preeclampsia y de sus consecuencias, sin embargo, debido a la heterogeneidad de estos estudios en cuanto al tipo de pacientes, el inicio y la dosis de la intervención no se han podido emitir recomendaciones definitivas. Por eso la importancia de realizar una revisión sistemática que integre los mejores estudios, con las intervenciones más importantes y brinde al clínico la mejor evidencia para el manejo

de las pacientes embarazadas, sobre todo aquellas con alto riesgo para desarrollar enfermedades hipertensivas del embarazo.

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar la(s) intervención (es) (administración de calcio, aspirina, antioxidantes, vitamina D y L-arginina) que disminuye(n) significativamente la incidencia de preeclampsia y los resultados perinatales adversos relacionados, en pacientes con alto riesgo para la enfermedad.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar si la suplementación con al menos 1g de calcio al día con intención de prevención de preeclampsia disminuye significativamente la incidencia de este padecimiento y la de los resultados perinatales adversos relacionados con esta enfermedad.

Determinar si la suplementación con 400UI de vitamina D al día con intención de prevención de preeclampsia disminuye significativamente la incidencia de este padecimiento y la de los resultados perinatales adversos relacionados con esta enfermedad.

Determinar si la administración de aspirina a dosis bajas (60-150mg) al día con intención de prevención de preeclampsia disminuye significativamente la incidencia de este padecimiento y la de los resultados perinatales adversos relacionados con esta enfermedad.

Determinar si la suplementación con vitamina C sola o en combinación de con vitamina E (1000 mg/400 UI al día) con intención de prevención de preeclampsia disminuye significativamente la incidencia de este padecimiento y la de los resultados perinatales adversos relacionados con esta enfermedad.

Determinar si la suplementación con L-arginina con al menos 5 g con intención de prevención de preeclampsia disminuye significativamente la incidencia de este padecimiento y la de los resultados perinatales adversos relacionados con esta enfermedad.

## **MÉTODOS**

### ***Criterios de inclusión de estudios***

#### **Tipos de estudios**

Ensayos clínicos aleatorizados

#### **Tipos de participantes**

Mujeres con alto riesgo para desarrollar preeclampsia que inician la intervención antes o después de la semana 20 de gestación.

#### ***Definición de alto riesgo para preeclampsia***

Mujeres con diagnóstico de hipertensión crónica sin preeclampsia agregada o normotensas al inicio del protocolo que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo: antecedente de preeclampsia en embarazo previo, diabetes mellitus, enfermedad renal o autoinmune, diagnóstico de hipertensión gestacional al inicio de la intervención, Doppler anormal de las arterias uterinas (índice de pulsatilidad promedio o



presencia de notch) en el primero y segundo trimestre, embarazo múltiple, historia familiar de preeclampsia severa, nuliparidad.

### **Tipos de intervención**

Uso de aspirina a dosis baja (entre 60 y 150 mg/d) sola o combinada con cualquier otro antiplaquetario contra placebo o ningún tratamiento, iniciando antes o después de las 20 semanas de gestación para la prevención de preeclampsia.

Suplementación con al menos 1g de calcio contra placebo o ningún tratamiento, iniciando antes o después de las 20 semanas de gestación para la prevención de preeclampsia.

Suplementación con vitamina D (> 1500UI/d) contra placebo o ningún tratamiento, iniciando antes o después de las 20 semanas de gestación para la prevención de preeclampsia.

Suplementación con vitaminas C y E solas o en combinación [(1000 mg/d) /(400 UI/d)] contra placebo o ningún tratamiento, iniciando antes o después de las 20 semanas de gestación para la prevención de preeclampsia.

Suplementación con al menos 5 g de L-arginina sola o en combinación con otras vitaminas con intención de prevención de preeclampsia disminuye significativamente la incidencia de este padecimiento y la de los resultados perinatales adversos relacionados con esta enfermedad.

## **Tipos de resultados**

### ***Primarios***

- **Preeclampsia**

**Definición:** Presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg con proteinuria ( $\geq 300$ mg en 24 horas o  $\geq 30$  mg/dL en una sola muestra o proteínas  $\geq 1+$  en la tira reactiva. Para pacientes con hipertensión arterial crónica se define como empeoramiento de la hipertensión y/o proteinuria, u otros signos y síntomas de preeclampsia después de las 20 semanas de gestación. Se clasificará en leve y severa, ésta última si presenta 1 o más de los criterios descritos en el marco teórico. También de acuerdo a la edad gestacional de inicio, se considera de inicio temprano si comienza antes de completar las 33 semanas de gestación.

- **Muerte perinatal**

**Definición:** incluye todas las muertes antes del parto y después de haber nacido en el hospital. Se clasificarán de acuerdo al momento en que ocurra la muerte: aborto (antes de completar las 20 semanas de gestación), muerte fetal (muerte in útero después de las 20 SDG), muerte perinatal (muerte fetal o en los primeros 7 días de vida), muerte neonatal (muerte en los primeros 28 días después del nacimiento).

- **Nacimiento Pretermino**

**Definición:** Nacimiento por cualquier causa antes de las 37 semanas de gestación.

## **Secundarios**

- **Morbilidad materna grave**

**Definición:** Incluye eclampsia, falla hepática o renal, síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), coagulación vascular diseminada, evento vascular cerebral, edema pulmonar.

- **Hipertensión gestacional**

**Definición:** Presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg sin proteinuria.

- **Peso al nacimiento**

**Definición:** Peso del recién nacido al nacimiento.

- **Edad gestacional al nacimiento**

**Definición:** Tiempo de duración del embarazo en semanas y días

## **Métodos de identificación de estudios**

### ***Búsqueda electrónica***

Se realizaron búsquedas, en las bases de datos Medline, EMBASE, Scielo, ISI y Cochrane para citas relevantes. Combinando los siguientes términos y sus sinónimos: —Preeclampsia prevention- vitamin C in preeclampsia prevention.- vitamin E in preeclampsia prevention – aspirin and antiplatelet in preeclampsia prevention- vitamin D in preeclampsia prevention –L-arginine in preeclampsia prevention. Estas palabras se combinaron usando el conector —AND. Lenguajes seleccionados: inglés y español.

## Recolección de datos y análisis

### Selección de estudios

La evaluación de la calidad metodológica se hará de acuerdo a los criterios de Oxford para ensayos clínicos aleatorizados.

### Extracción de los Datos

#### Aspirina

| Primer Autor                          | EG al inicio del Tx (SDG) | Participantes (n)  | Criterios de inclusión  | Intervención   | Resultados   |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
|---------------------------------------|---------------------------|--|---|--|--|-----|-------|---------|-------|-----|------------|---------|------------|-----|-------------|---------|-------------|
| <b>Ebrashy 2005</b> <sup>37</sup>     | 14-16                     | 139 aleatorizadas.   | <ol style="list-style-type: none"> <li>EG 14-16 sdg</li> <li>Historia previa de preeclampsia/RCI U</li> <li>HASC</li> <li>Historia familiar de preeclampsia</li> <li>Enfermedad vascular de base.</li> <li>EM &lt; 20 años ó &gt; de 40 años.</li> <li>DMG</li> <li>Embarazo único</li> </ol> | ASA 75 mg/día o ningún tratamiento. ASA n=74 No Tx=65                  | <p><b>Desarrollo de preeclampsia:</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>26/74</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>40/65</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia Severa</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>2/26</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>9/40</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretérmino:</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>3/74</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>9/65</td></tr> </table>                 | Asa | 26/74 | Placebo | 40/65 | Asa | 2/26       | Placebo | 9/40       | Asa | 3/74        | Placebo | 9/65        |
| Asa                                   | 26/74                     |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Placebo                               | 40/65                     |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Asa                                   | 2/26                      |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Placebo                               | 9/40                      |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Asa                                   | 3/74                      |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Placebo                               | 9/65                      |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| <b>Chiaffarino 2004</b> <sup>38</sup> | < 14                      | 40 Aleatorizadas<br><br>Se perdieron 2 en el grupo de ASA y 3 en el grupo control.<br><br>ASA 16<br>Control 19 | <ol style="list-style-type: none"> <li>HASC con o sin nefropatía</li> <li>Historia de preeclampsia severa o eclampsia</li> <li>Historia de RCIU</li> <li>Historia de muerte fetal</li> <li>Embarazo único</li> </ol> No se incluyeron pacientes con otra enfermedad crónica                   | Aleatorización por computadora para ASA 100mg/día o ningún tratamiento | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>5/16</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>7/19</td></tr> </table> <p><b>Edad gestacional al nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>38.3 (1.3)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>36.5 (3.1)</td></tr> </table> <p><b>Peso al nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>2.79 (0.34)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>2.16 (0.77)</td></tr> </table> | Asa | 5/16  | Placebo | 7/19  | Asa | 38.3 (1.3) | Placebo | 36.5 (3.1) | Asa | 2.79 (0.34) | Placebo | 2.16 (0.77) |
| Asa                                   | 5/16                      |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Placebo                               | 7/19                      |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Asa                                   | 38.3 (1.3)                |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Placebo                               | 36.5 (3.1)                |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Asa                                   | 2.79 (0.34)               |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Placebo                               | 2.16 (0.77)               |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| <b>Vainio 2002</b> <sup>39</sup>      | 12-14                     | 90 aleatorizadas<br>45 ASA y 45 Placebo<br><br>Terminaron 86   | <ol style="list-style-type: none"> <li>HASC</li> <li>Antecedente familiar de preeclampsia (madre, hermana).</li> <li>Diabetes</li> </ol>  | ASA 0.5 mg/kg/día vs placebo   | <p><b>HTG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>4/43</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>16/43</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>2/43</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>10/43</td></tr> </table>   | Asa | 4/43  | Placebo | 16/43 | Asa | 2/43       | Placebo | 10/43      |     |             |         |             |
| Asa                                   | 4/43                      |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Placebo                               | 16/43                     |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Asa                                   | 2/43                      |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |
| Placebo                               | 10/43                     |  |   |  |  |     |       |         |       |     |            |         |            |     |             |         |             |

|                                     |             |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
|-------------------------------------|-------------|--|--|--|---|-----|------------|---------|----------|-----|-------------|---------|-------------|-----|------------|---------|------------|-----|-------------|---------|-------------|-----|------------|---------|------------|-----|--------|---------|--------|
|                                     |             |  | <p>gestacional</p> <p>4. Edad &lt;20 o &gt;40 años.</p> <p>5. Antecedente de preeclampsia, RCIU u óbito</p> <p>6. Notch presente bilateral</p> |  | <p><b>Edad Gestacional al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>39.5 (1.7)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>39.2 (2)</td></tr> </table> <p><b>Peso menor al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>3.46 (0.60)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3.55 (0.76)</td></tr> </table>   | Asa | 39.5 (1.7) | Placebo | 39.2 (2) | Asa | 3.46 (0.60) | Placebo | 3.55 (0.76) |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 39.5 (1.7)  |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 39.2 (2)    |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 3.46 (0.60) |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 3.55 (0.76) |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| <b>Byaruhanga 1988<sup>40</sup></b> | 20-28       | 230 total<br>113 ASA<br>117 Placebo  | <p>1. Historia de hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia o eclampsia</p> <p>2. HASC</p> <p>3. Embarazo único</p>                  | Aleatorización por computadora para ASA 75 mg/día o placebo<br>Doble ciego | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>17/113</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>23/117</td></tr> </table> <p><b>Muertes perinatales:</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>5/114</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>13/122</td></tr> </table> <p><b>Edad gestacional al nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>37.6 (3.3)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>37.1 (3.7)</td></tr> </table> <p><b>Peso al nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>2.77 (0.63)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>2.69 (0.86)</td></tr> </table> <p><b>Edad Gestacional al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>37.3 (3.3)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>37.1 (3.7)</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretérmino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>21/113</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>30/117</td></tr> </table> | Asa | 17/113     | Placebo | 23/117   | Asa | 5/114       | Placebo | 13/122      | Asa | 37.6 (3.3) | Placebo | 37.1 (3.7) | Asa | 2.77 (0.63) | Placebo | 2.69 (0.86) | Asa | 37.3 (3.3) | Placebo | 37.1 (3.7) | Asa | 21/113 | Placebo | 30/117 |
| Asa                                 | 17/113      |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 23/117      |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 5/114       |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 13/122      |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 37.6 (3.3)  |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 37.1 (3.7)  |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 2.77 (0.63) |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 2.69 (0.86) |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 37.3 (3.3)  |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 37.1 (3.7)  |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 21/113      |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 30/117      |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| <b>Bakhti 2011<sup>41</sup></b>     | <10         | Aleatorización aspirina vs placebo<br>No cegado<br>Total 164<br>ASA 82<br>Placebo 82 | <p>1. Pacientes sin HASC, sin nefropatía y sin enfermedades autoinmunes y diabetes.</p> <p>2. Embarazos únicos</p>                             | ASA 100mg vs Placebo   | <p><b>Complicaciones graves (HELLP, eclampsia, hemorragia postparto, EHE)</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>25/82</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>4/82</td></tr> </table> <p><b>HTG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>1/82</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>9/82</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>0/82</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>4/82</td></tr> </table> <p><b>Edad gestacional al nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>36.6 (2.1)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>35.0 (0.8)</td></tr> </table> <p><b>Mortalidad perinatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>0/82</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>7/82</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretérmino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>4/82</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>18/82</td></tr> </table>              | Asa | 25/82      | Placebo | 4/82     | Asa | 1/82        | Placebo | 9/82        | Asa | 0/82       | Placebo | 4/82       | Asa | 36.6 (2.1)  | Placebo | 35.0 (0.8)  | Asa | 0/82       | Placebo | 7/82       | Asa | 4/82   | Placebo | 18/82  |
| Asa                                 | 25/82       |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 4/82        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 1/82        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 9/82        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 0/82        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 4/82        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 36.6 (2.1)  |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 35.0 (0.8)  |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 0/82        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 7/82        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 4/82        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 18/82       |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| <b>Beaufils 1985<sup>42</sup></b>   | < 12        | Total 102<br>9 pacientes excluidas del análisis. Total 93. ASA 48, placebo 45.       | <p>1. Antecedente de preeclampsia o RCIU.</p> <p>2. Riesgo vascular (hipertensión crónica)</p> <p>3. Antecedente de</p>                        | ASA 150 mg + dipiridamol 300mg vs no tratamiento.                          | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>0/48</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>6/45</td></tr> </table> <p><b>Pérdida fetal o neonatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>0/48</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>5/45</td></tr> </table>   | Asa | 0/48       | Placebo | 6/45     | Asa | 0/48        | Placebo | 5/45        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 0/48        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 6/45        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Asa                                 | 0/48        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |
| Placebo                             | 5/45        |  |  |  |   |     |            |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |             |         |             |     |            |         |            |     |        |         |        |

|  |             |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
|--|-------------|--|---|---|---|-----|--------|---------|--------|-----|------------|---------|------------|-----|-------------|---------|-------------|-----|-------------|---------|-------------|-----|------|---------|------|
|  |             |  | óbito   |   | <b>HTG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>19/48</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>22/45</td></tr> </table> <b>Edad Gestacional al Nacimiento</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>38.6 (1.5)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>36.5 (3.1)</td></tr> </table> <b>Peso al Nacimiento</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>3.17 (0.49)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>2.62 (0.70)</td></tr> </table>   | Asa | 19/48  | Placebo | 22/45  | Asa | 38.6 (1.5) | Placebo | 36.5 (3.1) | Asa | 3.17 (0.49) | Placebo | 2.62 (0.70) |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 19/48       |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 22/45       |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 38.6 (1.5)  |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 36.5 (3.1)  |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 3.17 (0.49) |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 2.62 (0.70) |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| <b>Villa (PREDO) 2013<sup>43</sup></b> | 12-13.6     | 121 Total<br>ASA 61<br>Placebo 60<br>Aleatorización por grupo externo.<br>Doble ciego                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edad &lt;20 años ó &gt;40</li> <li>2. IMC &gt;30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>3. HASC</li> <li>4. Antecedente de: DMG, preeclampsia, hijo con peso &lt;2DE, feto muerto</li> </ol>   | ASA 100 mg/día o placebo<br>Doppler de uterinas al ingreso y a las 35 SDG para ASA (61) y Placebo (60). | <b>Preeclampsia:</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>8/61</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>11/60</td></tr> </table> <b>Hipertensión gestacional</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>10/61</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>6/60</td></tr> </table> <b>Preeclampsia severa</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>4/61</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>10/60</td></tr> </table>   | Asa | 8/61   | Placebo | 11/60  | Asa | 10/61      | Placebo | 6/60       | Asa | 4/61        | Placebo | 10/60       |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 8/61        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 11/60       |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 10/61       |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 6/60        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 4/61        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 10/60       |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| <b>Yu 2003<sup>44</sup></b>            | 22-24       | 560 Total<br>Aleatorización por computadora<br>Analizadas 554<br>ASA 276<br>Placebo 278<br>Doble ciego | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Embarazo único</li> <li>2. IP de uterinas anormal o notch presente</li> </ol>   | ASA 150 mg/d vs Placebo   | <b>Preeclampsia</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>79/276</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>52/278</td></tr> </table> <b>Parto Pretermino</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>97/276</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>107/278</td></tr> </table> <b>Muerte Perinatal</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>7/276</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>4/278</td></tr> </table>   | Asa | 79/276 | Placebo | 52/278 | Asa | 97/276     | Placebo | 107/278    | Asa | 7/276       | Placebo | 4/278       |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 79/276      |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 52/278      |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 97/276      |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 107/278     |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 7/276       |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 4/278       |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| <b>McParland 1990<sup>45</sup></b>     | <16         | 100 pacientes aleatorizadas para ASA (52) y placebo (48).<br>Doble ciego                               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primigestas</li> <li>2. Doppler de uterinas anormal (IP y/o Notch bilateral)</li> </ol>   | Asa 75 mg vs Placebo  | <b>Preeclampsia</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>1/52</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>10/48</td></tr> </table> <b>Edad Gestacional al Nacimiento</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>39.5 (2.1)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>38.7 (3.9)</td></tr> </table> <b>Hipertensión Gestacional</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>6/52</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>13/48</td></tr> </table> <b>Peso al Nacimiento</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>3.06 (0.55)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>2.95 (0.82)</td></tr> </table> <b>Muertes perinatales</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>1/52</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3/48</td></tr> </table> | Asa | 1/52   | Placebo | 10/48  | Asa | 39.5 (2.1) | Placebo | 38.7 (3.9) | Asa | 6/52        | Placebo | 13/48       | Asa | 3.06 (0.55) | Placebo | 2.95 (0.82) | Asa | 1/52 | Placebo | 3/48 |
| Asa                                    | 1/52        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 10/48       |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 39.5 (2.1)  |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 38.7 (3.9)  |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 6/52        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 13/48       |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 3.06 (0.55) |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 2.95 (0.82) |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 1/52        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 3/48        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| <b>Schiff 1989<sup>46</sup></b>        | 28-29       | 65 aleatorizadas<br>ASA 34<br>Placebo 31<br>Doble ciego  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Embarazo único</li> <li>2. Antecedente de enfermedad hipertensiva del embarazo previa.</li> <li>3. TA anormal previo a la aleatorización</li> <li>4. Embarazo múltiple</li> </ol> | ASA 100 mg vs Placebo   | <b>Preeclampsia</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>1/34</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>7/31</td></tr> </table> <b>HTG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>3/34</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>4/31</td></tr> </table> <b>Nacimiento Pretérmino</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>2/34</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>6/32</td></tr> </table>  | Asa | 1/34   | Placebo | 7/31   | Asa | 3/34       | Placebo | 4/31       | Asa | 2/34        | Placebo | 6/32        |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 1/34        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 7/31        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 3/34        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 4/31        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Asa                                    | 2/34        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |
| Placebo                                | 6/32        |  |   |   |   |     |        |         |        |     |            |         |            |     |             |         |             |     |             |         |             |     |      |         |      |

|                                   |   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
|-----------------------------------|---|--|--|------------------------|--|-----|----------|---------|----------|-----|----------|---------|----------|-----|-------------|---------|-------------|-----|------------|---------|------------|-----|------------|---------|------------|-----|---------|---------|---------|
| <b>Caritis 1998</b> <sup>47</sup> | 13-26<br><20<br>1214<br>A 20%<br>P 20%<br>>20<br>1289 | 2539 Total<br>Multicéntrico<br>ASA 1273<br>Placebo 1266<br>Analizadas<br>ASA 1254<br>Placebo 1249<br>Doble ciego | <ol style="list-style-type: none"> <li>DM pregestacional tratada con insulina</li> <li>HASC</li> <li>Embarazo múltiple<br/>Antecedente de preeclampsia.</li> </ol>   | ASA 60 mg vs Placebo   | <p><b>Preeclampsia &lt; 20 SDG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>243/1214</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>267/1214</td></tr> </table> <p><b>&gt;20 SDG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>219/1289</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>244/1289</td></tr> </table>  | Asa | 243/1214 | Placebo | 267/1214 | Asa | 219/1289 | Placebo | 244/1289 |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 243/1214  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 267/1214  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 219/1289  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 244/1289  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| <b>Baha 1993</b> <sup>48</sup>    | 13-25   | 3135 aleatorizadas para placebo 1565 o ASA 60 mg/d 1570  | <ol style="list-style-type: none"> <li>Embarazo único</li> <li>Sin enfermedades crónicas</li> <li>Sin hipertensión ni proteinuria previas</li> </ol>   | Placebo o ASA 60 mg/d  | <p><b>Hipertensión Gestacional</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>100/1485</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>89/1500</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>69/1485</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>94/1500</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia severa</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>29/1485</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>45/1500</td></tr> </table> <p><b>Edad Gestacional al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>38.6 (3.3)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>38.7 (2.9)</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretérmino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>203/1485</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>209/1500</td></tr> </table> <p><b>Muerte Perinatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>30/1505</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>21/1519</td></tr> </table> | Asa | 100/1485 | Placebo | 89/1500  | Asa | 69/1485  | Placebo | 94/1500  | Asa | 29/1485     | Placebo | 45/1500     | Asa | 38.6 (3.3) | Placebo | 38.7 (2.9) | Asa | 203/1485   | Placebo | 209/1500   | Asa | 30/1505 | Placebo | 21/1519 |
| Asa                               | 100/1485  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 89/1500   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 69/1485   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 94/1500   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 29/1485   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 45/1500   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 38.6 (3.3)  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 38.7 (2.9)  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 203/1485  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 209/1500  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 30/1505   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 21/1519   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| <b>Bower 1996</b> <sup>49</sup>   | 24  | ECA Doble ciego Total 60 pacientes ASA 31 Placebo 29   | <ol style="list-style-type: none"> <li>Notch de arterias uterinas o IP &gt; p95 entre las 18-22 SDG</li> </ol>   | 60 mg/d vs placebo     | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>9/31</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>12/29</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia severa</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>4/31</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>11/29</td></tr> </table> <p><b>Peso al nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>2.68 (0.64)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>2.38 (0.72)</td></tr> </table> <p><b>Parto Pretermino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>1/31</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>7/29</td></tr> </table> <p><b>Edad Gestacional al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>38.5 (2.7)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>37.4 (4.1)</td></tr> </table>  | Asa | 9/31     | Placebo | 12/29    | Asa | 4/31     | Placebo | 11/29    | Asa | 2.68 (0.64) | Placebo | 2.38 (0.72) | Asa | 1/31       | Placebo | 7/29       | Asa | 38.5 (2.7) | Placebo | 37.4 (4.1) |     |         |         |         |
| Asa                               | 9/31  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 12/29   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 4/31  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 11/29   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 2.68 (0.64)   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 2.38 (0.72)   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 1/31  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 7/29  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 38.5 (2.7)  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 37.4 (4.1)  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| <b>CLASP 1994</b> <sup>50</sup>   | 12-32   | Total 9364 aleatorizadas Analizadas 9309 ASA 4659 Placebo 4650   | <ol style="list-style-type: none"> <li>Antecedente de preeclampsia o RCIU.</li> <li>Hipertensión crónica</li> <li>Enfermedad renal</li> <li>Edad materna</li> <li>Historia familiar</li> <li>Embarazo múltiple.</li> <li>Pacientes con signos o síntomas de</li> </ol> | ASA 60 mg/d vs Placebo | <p><b>Preeclampsia Antes de las 20 SDG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>176/3992</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>222/3982</td></tr> </table> <p><b>Después de las 20 SDG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>91/1259</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>80/1233</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretermino Antes de las 20 SDG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>477/1233</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>487/2749</td></tr> </table>   | Asa | 176/3992 | Placebo | 222/3982 | Asa | 91/1259  | Placebo | 80/1233  | Asa | 477/1233    | Placebo | 487/2749    |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 176/3992  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 222/3982  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 91/1259   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 80/1233   |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Asa                               | 477/1233  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |
| Placebo                           | 487/2749  |  |  |                        |  |     |          |         |          |     |          |         |          |     |             |         |             |     |            |         |            |     |            |         |            |     |         |         |         |

|                                 |   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
|---------------------------------|---|---|---|----------------------|---|-----|----------|---------|---------|-----|---------|---------|---------|-----|---------|---------|---------|-----|--------|---------|--------|-----|-------------|---------|-------------|-----|--------|---------|--------|
|                                 |   |   | preeclampsia o RCIU en el embarazo actual   |                      | <b>Después de las 20 SDG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>209/1259</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>264/123</td></tr> </table> <b>Mortalidad Perinatal Antes de las 20 SDG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>55/2802</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>62/2833</td></tr> </table> <b>Después de las 20 SDG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>22/1321</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>35/1301</td></tr> </table>   | Asa | 209/1259 | Placebo | 264/123 | Asa | 55/2802 | Placebo | 62/2833 | Asa | 22/1321 | Placebo | 35/1301 |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 209/1259  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 264/123   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 55/2802   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 62/2833   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 22/1321   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 35/1301   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| <b>Hauth 1993</b> <sup>51</sup> | >24 SDG   | Total 604<br>Aspirina 302<br>Placebo 302  | 1. Nuliparidad<br>Sanas   | ASA 60 mg vs Placebo | <b>Preeclampsia</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>5/302</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>17/302</td></tr> </table> <b>HTG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>19/302</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>17/302</td></tr> </table> <b>Preeclampsia Severa</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>1/302</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>6/302</td></tr> </table> <b>Muerte Perinatal</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>1/302</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>1/302</td></tr> </table> <b>Peso al nacimiento</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>3.24 (0.57)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3.16 (0.55)</td></tr> </table> <b>Nacimiento Pretermino</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>12/302</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>13/302</td></tr> </table>   | Asa | 5/302    | Placebo | 17/302  | Asa | 19/302  | Placebo | 17/302  | Asa | 1/302   | Placebo | 6/302   | Asa | 1/302  | Placebo | 1/302  | Asa | 3.24 (0.57) | Placebo | 3.16 (0.55) | Asa | 12/302 | Placebo | 13/302 |
| Asa                             | 5/302   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 17/302  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 19/302  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 17/302  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 1/302   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 6/302   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 1/302   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 1/302   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 3.24 (0.57)                                     |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 3.16 (0.55)                                     |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 12/302  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 13/302  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| <b>ECPA 1996</b> <sup>52</sup>  | 12-32 Subanálisis antes y después de las 20 SDG | Total 1009<br>Aspirina 498<br>Placebo 511 | 1. Primigestas<br>2. HASC<br>3. DM<br>4. IRC<br>5. Antecedente de preeclampsia o RCIU | ASA 60 mg vs Placebo | <b>Preeclampsia Antes de las 20 SDG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>16/192</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>8/172</td></tr> </table> <b>Después de las 20 SDG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>16/284</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>22/322</td></tr> </table> <b>Nacimiento Pretermino Antes de las 20 SDG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>53/192</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>49/172</td></tr> </table> <b>Después de las 20 SDG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>53/284</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>80/322</td></tr> </table> <b>Muerte Perinatal Antes de las 20 SDG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>12/196</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>9/174</td></tr> </table> <b>Después de las 20 SDG</b><br><table border="1"> <tr><td>Asa</td><td>23/286</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>21/329</td></tr> </table> | Asa | 16/192   | Placebo | 8/172   | Asa | 16/284  | Placebo | 22/322  | Asa | 53/192  | Placebo | 49/172  | Asa | 53/284 | Placebo | 80/322 | Asa | 12/196      | Placebo | 9/174       | Asa | 23/286 | Placebo | 21/329 |
| Asa                             | 16/192  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 8/172   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 16/284  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 22/322  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 53/192  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 49/172  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 53/284  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 80/322  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 12/196  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 9/174   |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Asa                             | 23/286  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |
| Placebo                         | 21/329  |   |   |                      |   |     |          |         |         |     |         |         |         |     |         |         |         |     |        |         |        |     |             |         |             |     |        |         |        |



## Calcio

| Primer Autor                          | EG al inicio del Tx (semanas) | Participantes (n)   | Criterios de inclusión   | Intervención                       | Resultados   |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|--|------------------------------------|--|--------|----------|---------|----------|--------|-------------|---------|-------------|--------|-----------|---------|----------|--------|------------|---------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|
| <b>Belizan 1991</b> <sup>53</sup>     | 20                            | Total 1194<br>Aleatorizadas<br>Placebo 588<br>Ca 579<br>Se perdió 2.3%  | 1. Nulíparas<br>2. Embarazo único<br>3. Normotensas  | Ca 2g vs<br>Placebo<br>Doble ciego | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>15/579</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>23/588</td></tr> </table> <p><b>Hipertensión gestacional</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>41/579</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>63/588</td></tr> </table> <p><b>Muerte perinatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>6/567</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>7/558</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretérmino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>36/579</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>39/588</td></tr> </table> <p><b>Peso al nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>3.2 (0.5)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3.2 (0.4)</td></tr> </table> | Calcio | 15/579   | Placebo | 23/588   | Calcio | 41/579      | Placebo | 63/588      | Calcio | 6/567     | Placebo | 7/558    | Calcio | 36/579     | Placebo | 39/588    | Calcio | 3.2 (0.5) | Placebo | 3.2 (0.4) |
| Calcio                                | 15/579                        |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 23/588                        |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 41/579                        |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 63/588                        |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 6/567                         |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 7/558                         |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 36/579                        |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 39/588                        |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 3.2 (0.5)                     |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 3.2 (0.4)                     |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| <b>L-Jaramillo 1997</b> <sup>54</sup> | 20                            | Aleatorizado<br>doble ciego<br>Total 274<br>Se perdieron 14<br>Total 260<br>125 Calcio<br>135 Placebo         | 1. Edad menor a 17.5 años<br>2. Nuliparidad  | Calcio 2g vs<br>placebo            | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>25/125</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>21/135</td></tr> </table>  | Calcio | 25/125   | Placebo | 21/135   |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 25/125                        |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 21/135                        |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| <b>Niromanesh 2001</b> <sup>55</sup>  | 28-32                         | Aleatorizado<br>Doble ciego<br>Total 30<br>Calcio 15<br>Placebo 15  | 1. Antecedente de EHE y RCIU<br>2. Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas                                   | Calcio 2g vs<br>placebo            | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>1/15</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>7/15</td></tr> </table> <p><b>Peso al nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>3.31 (0.30)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>2.76 (0.76)</td></tr> </table> <p><b>HTG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>4/15</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>9/15</td></tr> </table> <p><b>Edad Gestacional al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>39.5 (0.8)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>37.7(2.5)</td></tr> </table>  | Calcio | 1/15     | Placebo | 7/15     | Calcio | 3.31 (0.30) | Placebo | 2.76 (0.76) | Calcio | 4/15      | Placebo | 9/15     | Calcio | 39.5 (0.8) | Placebo | 37.7(2.5) |        |           |         |           |
| Calcio                                | 1/15                          |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 7/15                          |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 3.31 (0.30)                   |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 2.76 (0.76)                   |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 4/15                          |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 9/15                          |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 39.5 (0.8)                    |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 37.7(2.5)                     |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| <b>Villar OMS 2006</b> <sup>56</sup>  | <20                           | 8325<br>Aleatorizadas<br>Analizadas para<br>PP Ca 4008 P<br>4006<br>Para<br>preeclampsia<br>Ca 4151<br>P 4161 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nulíparas</li> <li>Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas</li> </ul> | Calcio 1.5 g<br>vs placebo         | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>171/4151</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>186/4161</td></tr> </table> <p><b>Hipertensión gestacional</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>442/4151</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>459/4161</td></tr> </table> <p><b>Complicaciones Maternas Severas</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>114 /4151</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>146/4161</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretermino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Calcio</td><td>398/4038</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>436/4042</td></tr> </table>   | Calcio | 171/4151 | Placebo | 186/4161 | Calcio | 442/4151    | Placebo | 459/4161    | Calcio | 114 /4151 | Placebo | 146/4161 | Calcio | 398/4038   | Placebo | 436/4042  |        |           |         |           |
| Calcio                                | 171/4151                      |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 186/4161                      |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 442/4151                      |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 459/4161                      |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 114 /4151                     |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 146/4161                      |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Calcio                                | 398/4038                      |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |
| Placebo                               | 436/4042                      |   |  |                                    |  |        |          |         |          |        |             |         |             |        |           |         |          |        |            |         |           |        |           |         |           |

|                                   |             |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
|-----------------------------------|-------------|--|--|-----------------------|---|--------|----------|---------|-----------|--------|--------|---------|--------|--------|-------------|---------|-------------|--------|-------------|---------|-------------|--------|-------|---------|-------|
|                                   |             |  |  |                       | <b>Muerte Perinatal</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>142/4181</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>166/4197</td> </tr> </table>   | Calcio | 142/4181 | Placebo | 166/4197  |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 142/4181    |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 166/4197    |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| <b>Crowther 1999<sup>57</sup></b> | <24         | Total 456<br>Placebo 229<br>Calcio 227 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuliparas</li> <li>• Embarazo único</li> <li>• Normotensas</li> </ul> | 1.8g de Ca vs Placebo | <b>Edad gestacional al nacimiento</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>39 (22)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>38.9 (17)</td> </tr> </table> <b>Nacimiento Pretermino</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>10/227</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>23/229</td> </tr> </table> <b>Hipertensión gestacional</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>34/227</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>38/229</td> </tr> </table> <b>Preeclampsia</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>10/227</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>23/229</td> </tr> </table> <b>Preeclampsia severa</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>4/227</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>6/229</td> </tr> </table>   | Calcio | 39 (22)  | Placebo | 38.9 (17) | Calcio | 10/227 | Placebo | 23/229 | Calcio | 34/227      | Placebo | 38/229      | Calcio | 10/227      | Placebo | 23/229      | Calcio | 4/227 | Placebo | 6/229 |
| Calcio                            | 39 (22)     |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 38.9 (17)   |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 10/227      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 23/229      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 34/227      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 38/229      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 10/227      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 23/229      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 4/227       |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 6/229       |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| <b>Kumar 2009<sup>58</sup></b>    | 12-25       | Total 524<br>Calcio 273<br>Placebo 251 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuliparas</li> <li>• Sin enfermedades crónicas</li> </ul>             | Ca 2g vs Placebo      | <b>Preeclampsia</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>11/273</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>30/251</td> </tr> </table> <b>Parto Pretérmino</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>19/273</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>32/251</td> </tr> </table> <b>Edad Gestacional al Nacimiento</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>38.27 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>38.59 (1.6)</td> </tr> </table> <b>Peso al Nacimiento</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>2.69 (0.30)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>2.68 (0.33)</td> </tr> </table> <b>Muerte Perinatal</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>6/273</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>5/251</td> </tr> </table> | Calcio | 11/273   | Placebo | 30/251    | Calcio | 19/273 | Placebo | 32/251 | Calcio | 38.27 (2.0) | Placebo | 38.59 (1.6) | Calcio | 2.69 (0.30) | Placebo | 2.68 (0.33) | Calcio | 6/273 | Placebo | 5/251 |
| Calcio                            | 11/273      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 30/251      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 19/273      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 32/251      |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 38.27 (2.0) |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 38.59 (1.6) |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 2.69 (0.30) |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 2.68 (0.33) |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 6/273       |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 5/251       |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| <b>Purwar 1996<sup>59</sup></b>   | >20         | Total 201<br>Calcio 103<br>Placebo 98  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuliparas</li> <li>• Sin enfermedades crónicas</li> </ul>             | Ca 2g vs Placebo      | <b>Preeclampsia</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>2/103</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>12/98</td> </tr> </table> <b>HTG</b><br><table border="1"> <tr> <td>Calcio</td> <td>6/103</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>17/98</td> </tr> </table>  | Calcio | 2/103    | Placebo | 12/98     | Calcio | 6/103  | Placebo | 17/98  |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 2/103       |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 12/98       |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Calcio                            | 6/103       |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |
| Placebo                           | 17/98       |  |  |                       |   |        |          |         |           |        |        |         |        |        |             |         |             |        |             |         |             |        |       |         |       |

## Vitamina D

| Primer Autor              | EG al inicio del Tx (semanas) | Participantes (n) | Criterios de inclusión | Intervención | Resultados          |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------|------------------------|--------------|---------------------|
| Hillis 2011 <sup>60</sup> |                               |                   |                        |              | NO CUMPLE CRITERIOS |
| Mallet 1986 <sup>61</sup> |                               |                   |                        |              | NO CUMPLE CRITERIOS |
| Yu 2009 <sup>62</sup>     |                               |                   |                        |              | NO CUMPLE CRITERIOS |

## Antioxidantes

| Primer Autor                      | EG al inicio del Tx (semanas) | Participantes (n)   | Criterios de inclusión  | Intervención                                      | Resultados  |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
|-----------------------------------|-------------------------------|---|---|---|---|---------------|----------|---------|----------|---------------|---------|---------|---------|---------------|------------|---------|------------|---------------|---------|---------|---------|---------------|-------------|---------|-------------|---------------|------------|---------|------------|
| <b>Chappell 1999<sup>63</sup></b> | 18-22                         | Aleatorizadas<br>283<br>142 Placebo<br>141 Vit C y E  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Doppler anormal de uterinas (IP &gt;p95 o notch).</li> <li>Antecedente de preeclampsia antes de las 37 SDG, eclampsia o HELLP.</li> <li>Sin enfermedades crónicas</li> </ul>   | Vit C 1000 mg + 00 IU vit E vs placebo            | <p><b>Nacimiento Pretérmino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>6/141</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>5/142</td></tr> </table> <p><b>Hipertensión gestacional</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>16/142</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>13/141</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>11/141</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>24/142</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia Severa</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>3/141</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>5/142</td></tr> </table> <p><b>Peso al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>3.1 (0.66)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3.1 (0.74)</td></tr> </table> <p><b>Edad Gestacional al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>39.4 (2.5)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>39.7 (2.4)</td></tr> </table> | Antioxidantes | 6/141    | Placebo | 5/142    | Antioxidantes | 16/142  | Placebo | 13/141  | Antioxidantes | 11/141     | Placebo | 24/142     | Antioxidantes | 3/141   | Placebo | 5/142   | Antioxidantes | 3.1 (0.66)  | Placebo | 3.1 (0.74)  | Antioxidantes | 39.4 (2.5) | Placebo | 39.7 (2.4) |
| Antioxidantes                     | 6/141                         |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 5/142                         |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 16/142                        |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 13/141                        |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 11/141                        |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 24/142                        |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 3/141                         |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 5/142                         |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 3.1 (0.66)                    |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 3.1 (0.74)                    |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 39.4 (2.5)                    |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 39.7 (2.4)                    |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| <b>Beazley 2005<sup>64</sup></b>  | 14-20.6                       | Doble ciego<br>109 pacientes aleatorizadas<br>Vit C y E 52<br>Placebo 48<br>No completaron el número de muestra calculado | <ul style="list-style-type: none"> <li>Antecedente de preeclampsia.</li> <li>HASC</li> <li>DM tratada con insulina</li> <li>Embarazo múltiple</li> </ul>  | Vitamina C 1000 mg y vitamina E 400 IU vs Placebo | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>9/52</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>9/48</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia severa</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>3/52</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3/48</td></tr> </table> <p><b>EG al nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>36.8 (3.6)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>37.2 (3.9)</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretérmino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>20/52</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>14/48</td></tr> </table> <p><b>Peso al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>2.91 (0.90)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3.05 (0.10)</td></tr> </table>  | Antioxidantes | 9/52     | Placebo | 9/48     | Antioxidantes | 3/52    | Placebo | 3/48    | Antioxidantes | 36.8 (3.6) | Placebo | 37.2 (3.9) | Antioxidantes | 20/52   | Placebo | 14/48   | Antioxidantes | 2.91 (0.90) | Placebo | 3.05 (0.10) |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 9/52                          |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 9/48                          |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 3/52                          |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 3/48                          |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 36.8 (3.6)                    |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 37.2 (3.9)                    |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 20/52                         |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 14/48                         |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 2.91 (0.90)                   |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 3.05 (0.10)                   |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| <b>Poston 2006<sup>65</sup></b>   | 14-21.6                       | Aleatorización<br>2404<br>Vit C y E 1199<br>Placebo 1250<br>Se perdieron 8 pacientes                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Antecedente de preeclampsia con nacimiento antes de las 37 SDG</li> <li>Antecedente de HELLP</li> <li>Antecedente de eclampsia</li> <li>HASC</li> <li>DM tipo 1 o 2</li> <li>SAAF</li> <li>IRC</li> <li>Embarazo múltiple</li> <li>Doppler de</li> </ul> | Vitamina C 1000 mg y Vitamina E 400 UI vs Placebo | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>181/1196</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>187/1199</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia severa</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>62/1196</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>53/1199</td></tr> </table> <p><b>Hipertensión gestacional</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>84/1196</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>55/1199</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretermo</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>96/1196</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>86/1199</td></tr> </table> <p><b>Complicaciones Maternas Graves</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>69/1196</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>55/1199</td></tr> </table>  | Antioxidantes | 181/1196 | Placebo | 187/1199 | Antioxidantes | 62/1196 | Placebo | 53/1199 | Antioxidantes | 84/1196    | Placebo | 55/1199    | Antioxidantes | 96/1196 | Placebo | 86/1199 | Antioxidantes | 69/1196     | Placebo | 55/1199     |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 181/1196                      |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 187/1199                      |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 62/1196                       |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 53/1199                       |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 84/1196                       |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 55/1199                       |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 96/1196                       |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 86/1199                       |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Antioxidantes                     | 69/1196                       |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |
| Placebo                           | 55/1199                       |   |   |   |   |               |          |         |          |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |            |         |            |

|                                     |   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
|-------------------------------------|---|---|--|---|---|---------------|---------|---------|---------|---------------|------------|---------|------------|---------------|---------|---------|---------|---------------|-------------|---------|-------------|---------------|--------|---------|--------|---------------|-------------|---------|-------------|---------------|--------|---------|----------|
|                                     |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>uterinas con IP anormal o notch uni o bilateral</li> <li>• Primaridad</li> <li>• IMC &gt;30</li> </ul>  |   | <p><b>Muerte Perinatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>51/1196</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>39/1199</td></tr> </table> <p><b>Edad Gestacional al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>34.5 (1.1)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>36.0 (0.8)</td></tr> </table>   | Antioxidantes | 51/1196 | Placebo | 39/1199 | Antioxidantes | 34.5 (1.1) | Placebo | 36.0 (0.8) |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 51/1196   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 39/1199   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 34.5 (1.1)  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 36.0 (0.8)  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| <b>Rumbold 2006<sup>66</sup></b>    | 14-22<br><br>Vitaminas 60.9% <18 SDG<br>Placebo 60.3% <18 SDG | Aleatorizado Multicéntrico<br>Total 1877<br>Vitaminas 935<br>Placebo 942                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo único</li> <li>• Nuliparidad</li> <li>• Sin enfermedades crónicas</li> <li>• Sin factores de riesgo</li> </ul>   | Vitamina C 1000 mg y Vit E 400 UI vs Placebo      | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>56/935</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>47/942</td></tr> </table> <p><b>Muerte perinatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>89/935</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>114/942</td></tr> </table> <p><b>HTG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>124/935</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>109/942</td></tr> </table> <p><b>Complicaciones Maternas Graves</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>12/935</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>17/942</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretermino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>64/935</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>63/942</td></tr> </table> <p><b>Peso al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>3.39 (0.59)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3.38 (0.58)</td></tr> </table> <p><b>Edad Gestacional al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>40 (3)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>40.1 (3)</td></tr> </table> | Antioxidantes | 56/935  | Placebo | 47/942  | Antioxidantes | 89/935     | Placebo | 114/942    | Antioxidantes | 124/935 | Placebo | 109/942 | Antioxidantes | 12/935      | Placebo | 17/942      | Antioxidantes | 64/935 | Placebo | 63/942 | Antioxidantes | 3.39 (0.59) | Placebo | 3.38 (0.58) | Antioxidantes | 40 (3) | Placebo | 40.1 (3) |
| Antioxidantes                       | 56/935  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 47/942  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 89/935  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 114/942   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 124/935   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 109/942   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 12/935  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 17/942  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 64/935  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 63/942  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 3.39 (0.59)   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 3.38 (0.58)   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 40 (3)  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 40.1 (3)  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| <b>Spinnato 2007<sup>67</sup></b>   | 12-19.6   | Doble ciego Se aleatorizaron 739 pacientes. Se perdieron 4.3%<br>Vitaminas 355<br>Placebo 352 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HASC</li> <li>• Antecedente de preeclampsia</li> <li>• Embarazos únicos</li> <li>• Se excluyeron pacientes diabéticas y fetos malformados</li> </ul>  | Vitamina C 1000 mg y vitamina E 400 UI vs Placebo | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>49/356</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>55/352</td></tr> </table> <p><b>Muerte perinatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>18/356</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>19/352</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretermino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>96/356</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>82/352</td></tr> </table> <p><b>Peso al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>3.09 (0.77)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3.03 (0.76)</td></tr> </table>  | Antioxidantes | 49/356  | Placebo | 55/352  | Antioxidantes | 18/356     | Placebo | 19/352     | Antioxidantes | 96/356  | Placebo | 82/352  | Antioxidantes | 3.09 (0.77) | Placebo | 3.03 (0.76) |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 49/356  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 55/352  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 18/356  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 19/352  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 96/356  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 82/352  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 3.09 (0.77)   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 3.03 (0.76)   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| <b>Villar OMS 2009<sup>68</sup></b> | 14-22   | Aleatorizadas 1365<br>687 vitaminas<br>678 placebo<br>Doble ciego                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión crónica</li> <li>• Enfermedad renal</li> <li>• Antecedente de preeclampsia o eclampsia antes de las 37 SDG</li> <li>• Antecedente HELLP, diabetes pregestacional</li> <li>• Primiparidad</li> <li>• IMC &gt;30.</li> <li>• Antecedente de</li> </ul> | Vit C 1000 mg + 400 UI de Vit E vs placebo        | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>164/681</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>157/674</td></tr> </table> <p><b>Preeclampsia severa</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>22/681</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>29/674</td></tr> </table> <p><b>Complicaciones Maternas Severas</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>25/681</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>31/674</td></tr> </table> <p><b>Muerte Perinatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>56/753</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>68/762</td></tr> </table>   | Antioxidantes | 164/681 | Placebo | 157/674 | Antioxidantes | 22/681     | Placebo | 29/674     | Antioxidantes | 25/681  | Placebo | 31/674  | Antioxidantes | 56/753      | Placebo | 68/762      |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 164/681   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 157/674   |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 22/681  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 29/674  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 25/681  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 31/674  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Antioxidantes                       | 56/753  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |
| Placebo                             | 68/762  |   |  |   |   |               |         |         |         |               |            |         |            |               |         |         |         |               |             |         |             |               |        |         |        |               |             |         |             |               |        |         |          |

|  |             |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
|--|-------------|--|--|--|---|---------------|----------|---------|----------|---------------|----------|---------|----------|---------------|----------|---------|----------|---------------|---------|---------|--------|---------------|-----------|---------|-----------|---------------|------------|---------|------------|---------------|-------------|---------|-------------|
|  |             |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>PP iatrógeno</li> <li>• Doppler de uterinas anormal, pacientes con SAAF.</li> </ul> |  | <p><b>Nacimiento Pretermino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>188/674</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>213/669</td></tr> </table> <p><b>Hipertensión Gestacional</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>64/681</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>52/674</td></tr> </table>  | Antioxidantes | 188/674  | Placebo | 213/669  | Antioxidantes | 64/681   | Placebo | 52/674   |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 188/674     |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 213/669     |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 64/681      |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 52/674      |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| <b>Roberts 2010</b> <sup>69</sup>              | <16         | Aleatorizadas 10 154, analizadas 9969<br>4993 vitaminas<br>4976<br>Placebo   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nuliparidad</li> <li>Normotensas</li> <li>No factores de riesgo</li> </ul>          | Vit C 1000 mg + 400 UI de vit E vs placebo | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>358/4993</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>332/4976</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretermino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>513/4993</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>526/4976</td></tr> </table> <p><b>Muerte perinatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>113/4993</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>122/4976</td></tr> </table> <p><b>Complicaciones Maternas Graves</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>10/4993</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>4/4976</td></tr> </table> <p><b>HTG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>1457/4993</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>1322/4976</td></tr> </table> <p><b>Edad Gestacional al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>38.9 (3.5)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>38.8 (3.5)</td></tr> </table> <p><b>Peso al Nacimiento</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>3.24 (0.57)</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>3.24 (0.58)</td></tr> </table> | Antioxidantes | 358/4993 | Placebo | 332/4976 | Antioxidantes | 513/4993 | Placebo | 526/4976 | Antioxidantes | 113/4993 | Placebo | 122/4976 | Antioxidantes | 10/4993 | Placebo | 4/4976 | Antioxidantes | 1457/4993 | Placebo | 1322/4976 | Antioxidantes | 38.9 (3.5) | Placebo | 38.8 (3.5) | Antioxidantes | 3.24 (0.57) | Placebo | 3.24 (0.58) |
| Antioxidantes                                  | 358/4993    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 332/4976    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 513/4993    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 526/4976    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 113/4993    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 122/4976    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 10/4993     |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 4/4976      |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 1457/4993   |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 1322/4976   |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 38.9 (3.5)  |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 38.8 (3.5)  |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 3.24 (0.57) |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 3.24 (0.58) |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| <b>Xu 2010 (México y Canadá)</b> <sup>70</sup> | 12-18       | Se aleatorizaron 2640<br>Se perdieron 11.25% en el grupo de vitaminas y 9.7% en el grupo de placebo.<br>Analizadas Vitaminas 1167 y Placebo 1196 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes sin factores de riesgo</li> <li>• Sin enfermedades crónicas</li> </ul>  | Vit C 1g + Vit E 400UI vs Placebo          | <p><b>Preeclampsia</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>69/1167</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>68/1196</td></tr> </table> <p><b>HTG</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>253/1167</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>249/1196</td></tr> </table> <p><b>Complicaciones Maternas Graves</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>1/1167</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>0/1196</td></tr> </table> <p><b>Muerte Perinatal</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>5/1167</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>1/1196</td></tr> </table> <p><b>Nacimiento Pretérmino</b></p> <table border="1"> <tr><td>Antioxidantes</td><td>193/1243</td></tr> <tr><td>Placebo</td><td>184/1293</td></tr> </table>  | Antioxidantes | 69/1167  | Placebo | 68/1196  | Antioxidantes | 253/1167 | Placebo | 249/1196 | Antioxidantes | 1/1167   | Placebo | 0/1196   | Antioxidantes | 5/1167  | Placebo | 1/1196 | Antioxidantes | 193/1243  | Placebo | 184/1293  |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 69/1167     |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 68/1196     |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 253/1167    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 249/1196    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 1/1167      |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 0/1196      |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 5/1167      |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 1/1196      |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Antioxidantes                                  | 193/1243    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |
| Placebo  | 184/1293    |  |  |  |   |               |          |         |          |               |          |         |          |               |          |         |          |               |         |         |        |               |           |         |           |               |            |         |            |               |             |         |             |

## L-arginina

| Primer Autor | EG al inicio del Tx | Participantes (n) | Criterios de inclusión | Intervención | Resultados |
|--------------|---------------------|-------------------|------------------------|--------------|------------|
|--------------|---------------------|-------------------|------------------------|--------------|------------|

| <b>(semanas)</b>                 |       |  |  |  |   |            |  |         |  |            |  |         |  |            |  |         |  |
|----------------------------------|-------|--|--|--|---|------------|--|---------|--|------------|--|---------|--|------------|--|---------|--|
| <b>Vadillo 2011<sup>71</sup></b> | 14-32 | Aleatorización<br>3 grupos 1) L-arginina + antioxidantes vs Placebo<br>2) Antioxidantes vs placebo y 3) Antioxidantes vs L-arginina + antioxidantes solos<br>Doble ciego | Antecedente de preeclampsia en la paciente o en familiares de primer grado.<br>Embarazo único<br>Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas | L-arginina 6.6 g/d (barras con multivitaminas) vs Placebo<br>Placebo 222<br>L-arginina + Antioxidantes 228<br>Antioxidantes solos 222<br>Total 672 | <b><i>Preeclampsia</i></b><br><table border="1"> <tr><td>L-arginina</td><td></td></tr> <tr><td>Placebo</td><td></td></tr> </table> <b><i>Nacimiento Pretérmino</i></b><br><table border="1"> <tr><td>L-arginina</td><td></td></tr> <tr><td>Placebo</td><td></td></tr> </table> <b><i>Peso al Nacimiento</i></b><br><table border="1"> <tr><td>L-arginina</td><td></td></tr> <tr><td>Placebo</td><td></td></tr> </table> | L-arginina |  | Placebo |  | L-arginina |  | Placebo |  | L-arginina |  | Placebo |  |
| L-arginina                       |       |  |  |  |   |            |  |         |  |            |  |         |  |            |  |         |  |
| Placebo                          |       |  |  |  |   |            |  |         |  |            |  |         |  |            |  |         |  |
| L-arginina                       |       |  |  |  |   |            |  |         |  |            |  |         |  |            |  |         |  |
| Placebo                          |       |  |  |  |   |            |  |         |  |            |  |         |  |            |  |         |  |
| L-arginina                       |       |  |  |  |   |            |  |         |  |            |  |         |  |            |  |         |  |
| Placebo                          |       |  |  |  |   |            |  |         |  |            |  |         |  |            |  |         |  |

## RESULTADOS

### 1. Aspirina

Se incluyeron en la revisión un total de 19 artículos que cumplieron satisfactoriamente los criterios de inclusión y la calidad metodológica propuesta<sup>Tabla 2,3</sup>. Un total de 19 198 pacientes fueron incluidas en dichos artículos, 9 588 aleatorizadas para recibir aspirina a dosis baja y 9 610 para recibir placebo.

En general todos los artículos presentan gran heterogeneidad con respecto al inicio de la intervención por lo que fueron excluidos algunos estudios que no contaban con los datos necesarios para calcular los OR de las intervenciones antes y después de las 20 semanas de gestación; también hubo gran diferencia con respecto a la definición de “alto riesgo” para la inclusión de pacientes.

Dentro de los estudios más importantes por el número de pacientes destacan el de Baha de 1993, Caritis de 1998, el estudio multicéntrico CLASP de 1994 y el estudio ECPA de 1996, todos ellos con las características limitantes ya mencionadas.

Para tener un mejor panorama con respecto hacia qué grupo de pacientes podrían tener mejores resultados con la administración de aspirina, se decidió dividir el análisis de la información de la siguiente manera:

1. Intervención iniciada antes y después de las 20 semanas de gestación.
2. Intervención iniciada antes de las 16 semanas de gestación.
3. Intervención iniciada antes y después de las 20 SDG pero acuerdo a la definición de alto riesgo otorgada por el autor.

### **1.1. Inicio de Aspirina antes de las 20 SDG.**

#### *Resultados Primarios*

##### **1.1.1. Preeclampsia** *Figura 1.*

Se encontró que aspirina a dosis baja administrada antes de las 20 semanas es efectiva para disminuir la incidencia de preeclampsia en un 27% con un OR 0.77 (IC 95%, 0.68-0.87). Los estudios que han demostrado mayor efectividad han sido aquellos que incluyeron un menor número de pacientes, los estudios multicéntricos demuestran beneficio pero de menor magnitud que puede ser debido a la heterogeneidad que existe, como ya se mencionó, en las características de las pacientes incluidas.

##### **1.1.2. Muerte perinatal** *Figura 2.*

Este resultado estuvo disponible en 6 estudios que incluyeron un total 9386 pacientes donde no se demostró disminución de este resultado perinatal, con un OR 0.91 (IC 95%, 0.69-1.20).

##### **1.1.3. Nacimiento Pretérmino** *Figura 3.*

Tampoco se demostró disminución de los nacimientos pretérmino en los estudios con administración de aspirina antes de las 20 SDG (6 estudios con resultado disponible), OR 0.93 (IC 95% 0.84-1.04).

#### *Resultados Secundarios.*

##### *1.1.4. Morbilidad Materna Severa*<sup>Figura 4.</sup>

La morbilidad materna severa fue significativamente menor en el grupo que recibió aspirina antes de las 20 SDG con un efecto protector del 57%, OR 0.43 (IC 95% 0.30-0.64).

##### *1.1.5. Hipertensión Gestacional*<sup>Figura5.</sup>

Esta variable se encontró en 6 estudios, demostrando que la administración de aspirina antes de las 20 SDG no disminuye su incidencia con un OR 0.89 (IC 95%, 0.70-1.13).

##### *1.1.6. Peso al Nacimiento*<sup>Figura 6.</sup>

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el peso al nacimiento con una P= 0.0001, con un promedio de 307grs a favor del grupo que recibió la aspirina.

##### *1.1.7. Edad Gestacional al Nacimiento*<sup>Figura 7.</sup>

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad gestacional al nacimiento con un P=0.002, con una diferencia de 1 semana y un día a favor del grupo que recibió la aspirina.



## **1.2. Inicio de Aspirina después de las 20 SDG.**

### *Resultados primarios*

#### **1.2.1. Preeclampsia** *Figura 8.*

Se encontró que la administración de aspirina a dosis baja después de las 20 semanas no disminuye significativamente la incidencia de preeclampsia OR 0.86 (IC 95%, 0.75-0.1.00).

#### **1.2.2. Muerte perinatal** *Figura 9.*

Este resultado estuvo disponible en 5 estudios que incluyeron un total 4631 pacientes donde no se demostró disminución en la incidencia de este resultado OR 0.82 (IC 95%, 0.58-1.16).

#### **1.2.3. Nacimiento Pretermino** *Figura 10.*

La incidencia de nacimientos pretermino en el grupo que recibió aspirina después de las 20 SDG disminuyó significativamente con un OR 0.73 (IC 95%, 0.63-0.85).

### *Resultados Secundarios*

#### **1.2.4. Morbilidad Materna Severa** *Figura 11.*

La morbilidad materna grave no disminuyó significativamente en el grupo de aspirina administrada después de las 20 SDG, con un OR 0.55 (IC 95%, 0.29-1.06).

### 1.2.5. Hipertensión Gestacional<sup>Figura 12.</sup>

Este resultado solo fue reportado por 2 de los estudios con un total de 336 pacientes tratadas con aspirina después de las 20 SDG donde no hubo una disminución significativa en la incidencia esta complicación, OR 1.03 (IC 95%, 0.56-1.92).

### 1.2.6. Peso al Nacimiento<sup>Figura 13.</sup>

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el peso al nacimiento con una P= 0.01, con una diferencia de 182 grs. a favor del grupo que recibió aspirina.

### 1.2.7. Edad Gestacional al Nacimiento<sup>Figura 14.</sup>

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la edad gestacional al nacimiento con una P= 0.13.

## 1.3. Inicio de Aspirina antes de las 16 SDG.

### 1.3.1. Preeclampsia.<sup>Figura 15.</sup>

En el caso de la intervención con aspirina antes de las 16 semanas de gestación encontrada en 7 artículos<sup>Tabla 4</sup> con un total de 376 pacientes tratadas, se encontró una disminución significativa del 70% en la incidencia de preeclampsia, con un OR 0.30 (IC 95% 0.19-0.46).

### 1.3.2. Morbilidad Materna Grave<sup>Figura 16</sup>

Se encontró una disminución significativa en la incidencia de morbilidad materna grave del 80%, con un OR 0.20, IC 95% (0.10-0.41).

#### **1.4 . De acuerdo a definición de “alto riesgo”<sup>Tabla 5</sup>.**

##### **1.4.1. Preeclampsia. Sin Antecedentes. Nuliparidad<sup>Figura 17</sup>.**

En el grupo sin antecedente de preeclampsia/RCIU, sin enfermedades crónicas y cuyo criterio de inclusión fue basado en la presencia de nuliparidad, se encontraron un total de 1869 pacientes tratadas aspirina que disminuyeron su incidencia de preeclampsia en un 26% de manera significativa, OR 0.64 (IC 95%, 0.7-0.86).

##### **1.4.2. Preeclampsia. Con Antecedentes. Enfermedades Crónicas<sup>Figura 18</sup>**

En este grupo se encontró un total de 6256 pacientes tratadas con aspirina donde se observa una disminución significativa del 15% en la incidencia de preeclampsia, OR 0.85 (IC 95%, 0.77-0.95).

##### **1.4.3. Preeclampsia. Con Antecedentes. Doppler de Arterias Uterinas Anormal<sup>Figura 19</sup>**

En este grupo se encontró un total de 359 pacientes tratadas con aspirina donde no se evidencia una disminución significativa en la incidencia de preeclampsia, con un OR de 0.80 (IC 95%, 0.55-1.17).

## **2. Calcio**

Se incluyeron en la revisión un total de 7 artículos que cumplieron satisfactoriamente los criterios de inclusión y la calidad metodológica propuesta<sup>Tabla 6,7</sup> . Un total de 10 950 pacientes fueron incluidas en dichos artículos, 5 473 aleatorizadas para recibir calcio y 5477 para recibir placebo.

Para el análisis en esta intervención se consideró de mayor relevancia el tipo de población estudiada en los ensayos clínicos que el inicio de la intervención, por lo tanto se decidió dividir los resultados de la siguiente manera:

1. Suplementación con calcio (que incluye estudios con inicio de la intervención antes y después de las 20 SDG).
2. Análisis de las variables con ensayos clínicos realizados en países en vías de desarrollo, donde existe una potencial deficiencia en el consumo de calcio.

## **2.1. Suplementación con Calcio**

### *Resultados Primarios*

#### 2.1.1. *Preeclampsia* <sup>Figura 20.</sup>

Se incluyeron un total de 7 estudios con 5473 pacientes que recibieron suplementación con calcio durante el embarazo, encontrando una reducción significativa del 23% en la incidencia de preeclampsia, con un OR de 0.77, IC 95 (0.64-0.92)

#### 2.1.2. *Mortalidad Perinatal* <sup>Figura 21.</sup>

Se incluyeron 3 estudios con un total de 5021 pacientes que recibieron suplementación con calcio donde no se demostró disminución en la incidencia de muerte perinatal, con un OR de 0.86, IC 95% (0.69-1.07).

### 2.1.3. *Nacimientos Pretermino*<sup>Figura 22.</sup>

Se incluyeron 5 estudios con un total de 5121 pacientes que recibieron la suplementación encontrando una reducción del 14% en la incidencia de nacimientos pretérmino con un OR 0.86, IC 95% (0.75-0.92).

#### *Resultados Secundarios.*

### 2.1.4. *Morbilidad Materna Grave*<sup>Figura 23.</sup>

Se incluyeron un total de 4378 pacientes que recibieron la suplementación con calcio encontrando una reducción significativa del 13% en la morbilidad materna grave, con un OR 0.77, IC 95% (0.60-0.99).

### 2.1.5. *Hipertensión Gestacional*<sup>Figura 24.</sup>

En este apartado se incluyeron un total de 5 estudios con 5075 pacientes que recibieron la intervención donde no se demostró disminución significativa en la incidencia de hipertensión gestacional, con un OR de 0.89, IC 95% (0.79-1.01).

### 2.1.6. *Peso al Nacimiento*<sup>Figura 25.</sup>

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una P=0.74.

### 2.1.7. *Edad Gestacional al Nacimiento*<sup>Figura 26.</sup>

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una P=0.22.

## **2.2. *Suplementación con Calcio en países en vías de desarrollo***

### 2.2.1. *Preeclampsia*<sup>Figura 27.</sup>

Se incluyeron 6 estudios, excluyeron el de Crowther realizado en Australia y se observó un ligero incremento en el efecto de calcio para disminuir la incidencia de preeclampsia del 17% al 20% con un OR 0.80, IC 95% (0.67-0.96).

### **3. Vitamina D.**

No se incluyeron estudios para el análisis<sup>Tabla 8.</sup>

### **4. Antioxidantes.**

Se incluyeron en el análisis 8 artículos con un total de 19 049 pacientes, de las cuales 9 520 recibieron suplementación con vitaminas C y E<sup>Tabla 9</sup> y 9 529 placebo. En este caso todas las intervenciones fueron iniciadas antes de las 20 semanas de gestación por lo que se analizarán todos los ensayos clínicos en conjunto para cada una de las variables propuestas.

#### **4.1. Suplementación con antioxidantes.**

##### **4.1.1. Preeclampsia**<sup>Figura 28.</sup>

Se incluyeron un total de 8 estudios<sup>Tabla 9</sup> con 9520 pacientes que recibieron la suplementación con antioxidantes antes de las 20 SDG encontrando sin demostrar una disminución en la incidencia de preeclampsia con un OR de 1.02, IC 95% (0.93-1.13).

##### **4.1.2. Mortalidad Perinatal**<sup>Figura 29.</sup>

Se incluyeron un total de 4541 pacientes que recibieron suplementación con antioxidantes, tampoco se logró demostrar disminución en la incidencia de la mortalidad perinatal con un OR de 0.91, IC 95% (0.78-1.06).

#### 4.1.3. *Nacimientos Pretermino*

Se incluyeron 8 estudios con 4950 pacientes que recibieron la suplementación donde no se logró demostrar la efectividad de vitaminas C y E para disminuir la incidencia de nacimientos pretermino con un OR 1.01, IC (0.92-1.01).

#### *Resultados Secundarios*

#### 4.1.4. *Morbilidad Materna Severa*<sup>Figura 30.</sup>

Se incluyeron un total de 9165 pacientes que recibieron vitaminas C y E sin encontrar disminución en la incidencia de la morbilidad materna severa con un OR 1.08, IC 95% (0.84-1.39).

#### 4.1.5. *Hipertensión Gestacional*<sup>Figura 31.</sup>

Se incluyeron 6 estudios con un total de 9113 pacientes que recibieron la intervención donde no se encontró disminución en la incidencia de hipertensión gestacional con un OR 1.07, IC 95% (1.00-1.15).

#### 4.1.6. *Peso al Nacimiento*<sup>Figura 32.</sup>

No se encontraron diferencias significativas en el peso al nacimiento con una P= 0.99.

#### 4.1.7. *Edad Gestacional al Nacimiento*<sup>Figura 33.</sup>

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una P<0.001, sin embargo ésta fue a favor de placebo.

### **5. L-arginina.**<sup>Tabla 10</sup>

Solamente uno de los estudios cumplió con los criterios por lo que no hay datos para analizar.

## **ANÁLISIS DE LOS DATOS Y DISCUSIÓN**

### **Aspirina**

Se incluyeron 18 artículos con un total de 19 198 pacientes, de las cuales 9588 recibieron aspirina a dosis baja. De acuerdo al primer análisis realizado con inicio de la intervención antes de las 20 semanas se encontró una disminución del 57% en la incidencia de preeclampsia, contrario a cuando se inicia después de las 20 semanas donde no se encontró diferencia. Al igual que otras publicaciones al analizar el inicio de la intervención antes de las 16 semanas se encontró una disminución del 70% en la incidencia de preeclampsia. Hasta aquí, se reitera la utilidad de aspirina, sin embargo, intentamos analizar los datos de manera que pudiéramos obtener mayor información en cuanto al potencial beneficio de aspirina a dosis baja en grupos particulares de pacientes; es entonces que en el grupo donde el autor definió “alto riesgo” sin tomar en cuenta los antecedentes sino solamente la nuliparidad, el efecto de aspirina, aún administrada después de las 20 SDG, disminuye la incidencia de preeclampsia en un 36%. En las pacientes elegidas de acuerdo a sus antecedentes (preeclampsia/RCIU) y que además presentaban alguna enfermedad crónica que recibieron aspirina, aún después de las 20 SDG, tuvieron una disminución en la incidencia de preeclampsia, menor pero significativa del 25%. Finalmente en el grupo donde las pacientes se eligieron de acuerdo a sus antecedentes y que presentaban Doppler de arterias uterinas anormal (IP >p95 o notch presente) no se demostró una disminución en la



incidencia de preeclampsia, sin embargo esto puede ser debido a las discrepancias operador-dependiente que implica la evaluación ultrasonográfica.

Por lo anteriormente mencionado podemos afirmar que aspirina disminuye significativamente la incidencia de preeclampsia si se inicia antes de las 16 SDG, sin embargo en algunas pacientes seleccionadas puede tener utilidad aún cuando se administre después de las 20 SDG.

En cuanto al resto de los resultados perinatales estudiados, aspirina resultó efectiva para disminuir la incidencia de morbilidad materna grave (eclampsia, síndrome de HELLP, hemorragia obstétrica mayor a 500 ml, preeclampsia severa, edema agudo de pulmón) así como la incidencia de nacimientos pretérmino, esto último debido a que se retrasa la aparición de la enfermedad (edad gestacional significativamente mayor en el grupo de aspirina).

## **Calcio**

En el caso de calcio se incluyeron 7 estudios con un total de 10 950 pacientes, de las cuales 5 473 recibieron suplementación con calcio. El análisis de los datos estuvo enfocado a tratar de separar el tipo de población incluida en los ensayos de acuerdo al país de donde provenían, esto debido a que el efecto teórico del calcio tiene que ver con su deficiencia y por eso es que la mayoría de los estudios están realizados en países en vías de desarrollo donde probablemente sea más frecuente la deficiencia en

la ingesta de esta sustancia. El 90% de los estudios incluidos en esta revisión utilizaron como criterio de inclusión la nuliparidad y la ausencia de enfermedades crónicas, un criterio muy homogéneo de selección. La suplementación con calcio analizada en todos los estudios demostró una disminución significativa en la incidencia de preeclampsia de un 23%, y al hacer un subanálisis tomando en cuenta solamente estudios realizados en países en vías de desarrollo, se eliminó del análisis el estudio de Crowther realizado en Australia con 227 pacientes que recibieron la suplementación sin lograr observar algún cambio en el efecto de calcio sobre la incidencia de preeclampsia como era de esperarse, ya que solamente se trata de un único estudio con un número relativamente bajo de pacientes cuyo impacto es pobre en este análisis.

En cuanto al resto de los resultados perinatales, se observó una disminución del 14% en la incidencia de parto pretérmino, así como una disminución de la morbilidad materna severa del 13%.

### **Antioxidantes**

En este apartado se incluyeron 8 estudios con un total de 19 049 pacientes de las cuales 9 520 recibieron suplementación con vitaminas C y E. Esta es quizás la intervención para prevención de preeclampsia con los ensayos clínicos aleatorizados más grandes donde se esperaban resultados más esperanzadores y que resultó todo lo contrario a lo esperado. En este caso no se encontró disminución en ninguna de las variables propuestas, por lo contrario, los estudios más grandes demostraron un aumento de la mortalidad perinatal y del parto pretérmino, así como mayor incidencia de ruptura prematura de membranas.

## **Conclusiones**

En general, existe cuantiosa evidencia disponible con respecto a la prevención de preeclampsia, sin embargo al tratarse de una enfermedad sumamente compleja es difícil obtener resultados contundentes con una sola intervención. La heterogeneidad en el concepto de “alto riesgo” propuesto por los diferentes autores, así como las diferencias en el momento de inicio de las intervenciones han complicado el análisis de la información para poder determinar la utilidad de las intervenciones en ciertos grupos de pacientes.

### *Aspirina*

1. Se reitera su utilidad para disminuir la incidencia de preeclampsia y morbilidad materna severa, así como para retrasar el inicio de la enfermedad, si se administra antes de las 16 SDG.
2. Sin embargo en ciertos grupos de pacientes también puede ser de utilidad aún cuando se administre después de las 16 SDG.

### *Calcio*

1. Se reitera la utilidad de su suplementación, sobre todo en aquellas poblaciones donde se sospecha o se comprueba una disminución en el consumo de esta sustancia.
2. En países en vías de desarrollo como el nuestro, la combinación de calcio y aspirina pueden ayudar a reducir la incidencia de preeclampsia y algunos de los resultados perinatales adversos relacionados con esta enfermedad.

### *Antioxidantes*

1. No se recomienda la suplementación con vitaminas C y E durante el embarazo ya que no disminuyen la incidencia de preeclampsia y pueden estar asociada con resultados perinatales adversos con ruptura prematura de membranas y parto pretermino.

### *Vitamina D*

- No existen ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados que demuestren el beneficio de vitamina D para disminuir la incidencia de preeclampsia y de resultados perinatales adversos relacionados con esta enfermedad.

### *L-arginina*

- No existe evidencia suficiente que respalde la suplementación de esta sustancia para prevenir preeclampsia y resultados perinatales relacionados con ésta. Se sugiere seguir realizando ensayos clínicos aleatorizados sobre todo en población bien seleccionada que ayuden a tomar decisiones clínicas con respecto a su uso.

# Tablas y Figuras

**Tabla 1. preeclampsia severa**

| Signos y síntomas de pacientes con preeclampsia severa  |
|---|
| Presión sistólica > 160 mmHg o diastólica > 110 mmHg  |
| Proteinuria > 5g/ 24h   |
| Elevación de creatinina sérica (> 1.2 mg/dl)  |
| Crisis convulsivas (eclampsia)  |
| Edema pulmonar  |
| Oliguria < 500 mL/24 h  |
| Hemólisis microangiopática  |
| Trombocitopenia (cuenta plaquetaria < 100 000)  |
| Elevación de enzimas hepáticas (TGO o TGP)  |
| Retraso en el crecimiento intrauterino  |
| Síntomas sugestivos de afección a algún órgano: cefalea, alteraciones visuales, dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho del abdomen |

**Tabla 2. Extracción de los datos. Aspirina.**



**Tabla 3. Estudios Incluidos. Aspirina.**

| ESTUDIOS CON INICIO DE ASA ANTES DE LAS 20 SDG |                  | ESTUDIOS CON INICIO DE ASA DESPUES DE LAS 20 SDG |                 |
|--|------------------|--|-----------------|
| 1.   | Baha 1993        | 1.   | Byaruhanga 1988 |
| 2.   | Bakhti 2011      | 2.   | Yu 2003         |
| 3.   | Beaufils 1985    | 3.   | Schiff 1989     |
| 4.   | Caritis 1998     | 4.   | Caritis 1998    |
| 5.   | Chiaffarino 2004 | 5.   | Bower 1996      |
| 6.   | CLASP 1994       | 6.   | CLASP 1994      |
| 7.   | Ebrashy 2005     | 7.   | Haut 1993       |
| 8.   | ECCPA 1996       | 8.   | ECPA 1996       |
| 9.   | McParland 1990   |  |                 |
| 10.  | Vainio 2002      |  |                 |
| 11.  | Villa 2013       |  |                 |

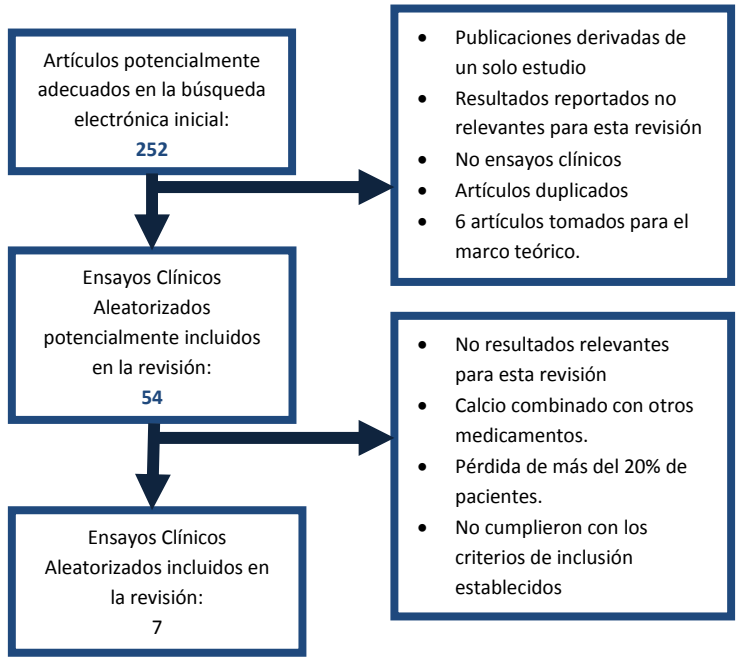
**Tabla 4. Estudios incluidos ASA <16 SDG**

| Inicio de Aspirina antes de las 16 SDG |                  |
|--|------------------|
| 1.                                     | Ebrashy 2005     |
| 2.                                     | Chiaffarino 2004 |
| 3.                                     | Vainio 2002      |
| 4.                                     | Bakhti 2011      |
| 5.                                     | Beaufils 1985    |
| 6.                                     | Villa 2013       |
| 7.                                     | Mc Parland 1990  |

**Tabla 5. Estudios Incluidos de Acuerdo a Definición de Alto Riesgo. Aspirina.**

| DEFINICIÓN DE ALTO RIESGO |                      |                        |
|---------------------------|----------------------|------------------------|
| Sin Antecedentes          | Con Antecedentes     |                        |
| <i>Sólo Nuliparidad</i>   | <i>Enf. Crónicas</i> | <i>Doppler Anormal</i> |
| Baha 1993                 | Beaufils 1985        | McParland 1990         |
| Bakhti 2011               | Caritis 1998         | Yu 2003                |
| Haut 1993                 | Chiaffarino 2004     | Bower 1996             |
|                           | CLASP 1994           |                        |
|                           | Ebrashy 2005         |                        |
|                           | ECCPA 1996           |                        |
|                           | Vainio 2002          |                        |
|                           | Villa 2013           |                        |
|                           | Byaruhanga 1988      |                        |

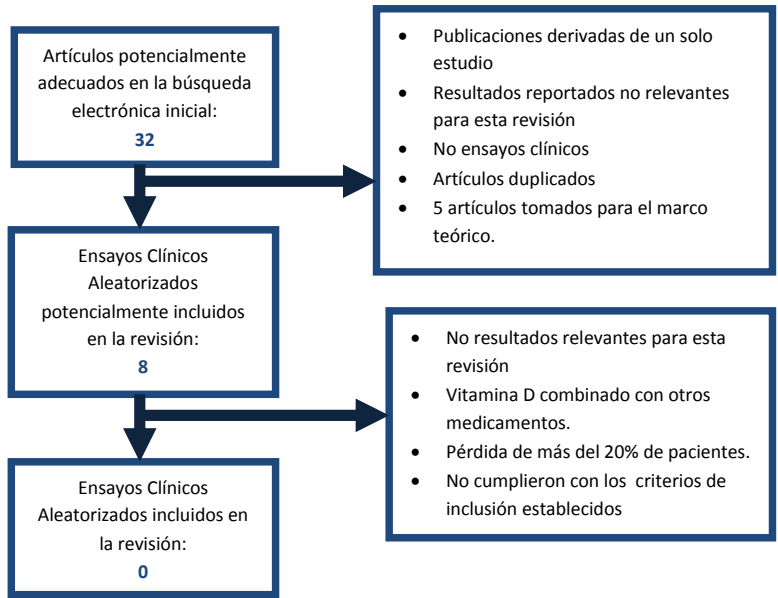
**Tabla 6. Extracción de los datos. Calcio.**



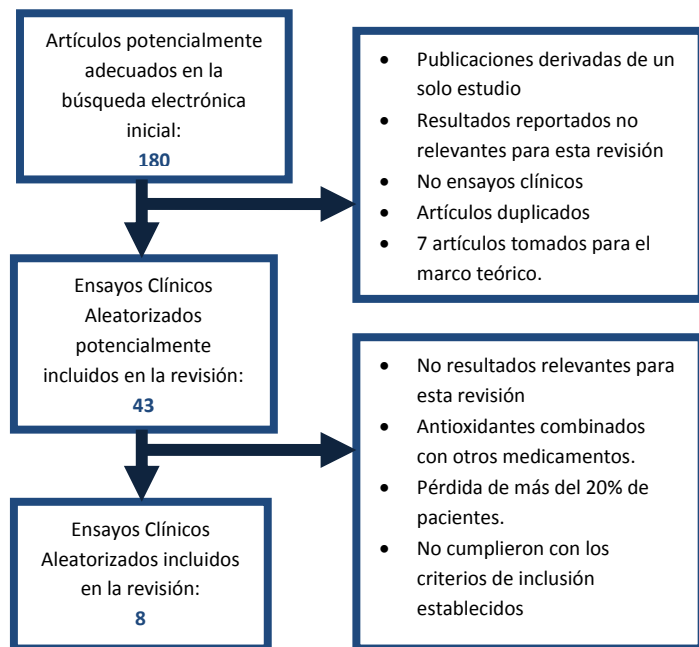
**Tabla 7. Estudios Incluidos. Calcio.**

| TOTAL DE ESTUDIOS INCLUIDOS  | ESTUDIOS REALIZADOS EN PAISES EN VIAS DE DESARROLLO   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Belizan 1991</li> <li>• L-Jaramillo 1997</li> <li>• Villar (OMS) 2006</li> <li>• Kumar 2009</li> <li>• Niromanesh 2001</li> <li>• Crowther 1999</li> <li>• Purwar 1996</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Belizan 1991</li> <li>• L-Jaramillo 1997</li> <li>• Villar (OMS) 2006</li> <li>• Kumar 2009</li> <li>• Niromanesh 2001</li> <li>• Purwar 1996</li> </ul> |

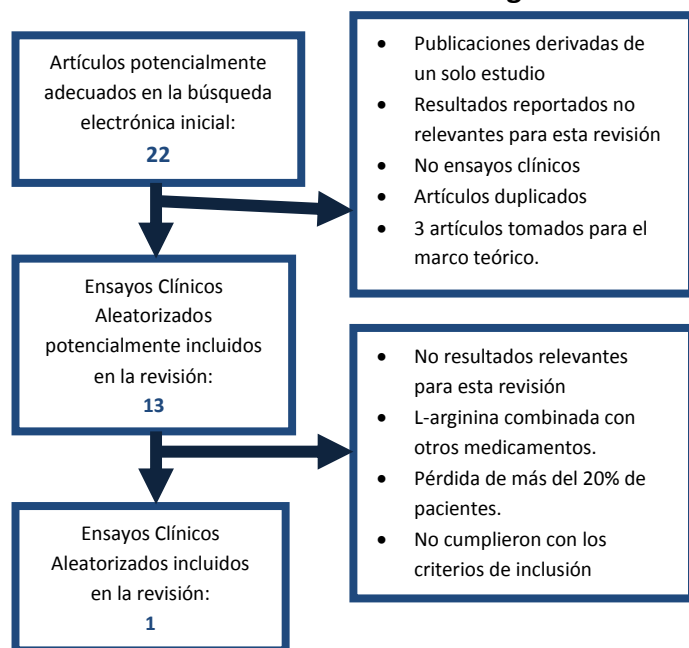
**Tabla 8. Extracción de los datos. Vitamina D.**



**Tabla 9. Extracción de los datos. Antioxidantes.**

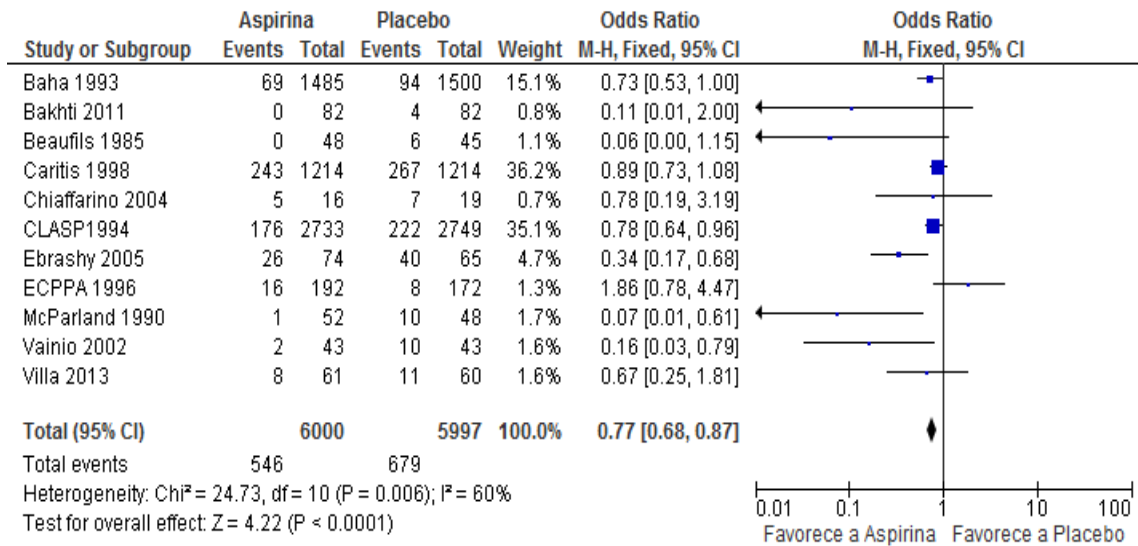


**Tabla 10. Extracción de los datos. L-arginina.**

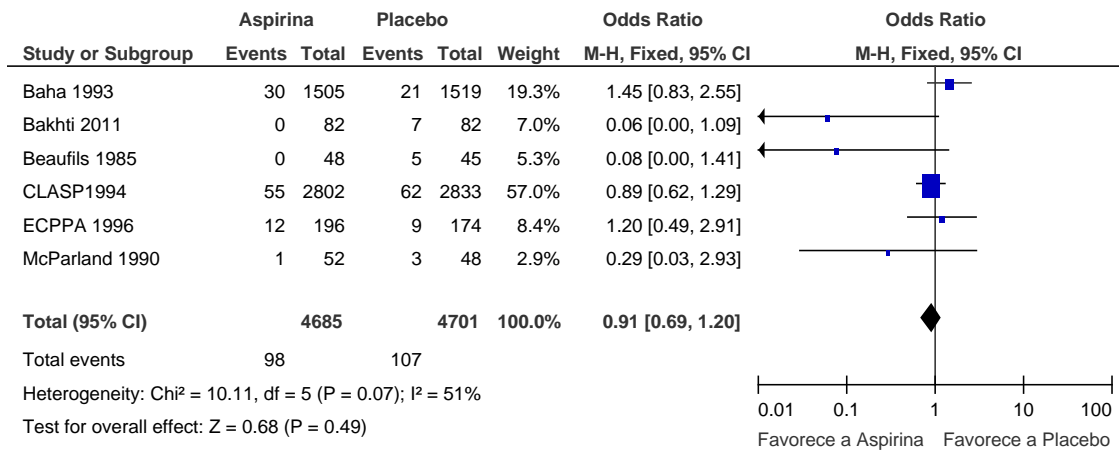




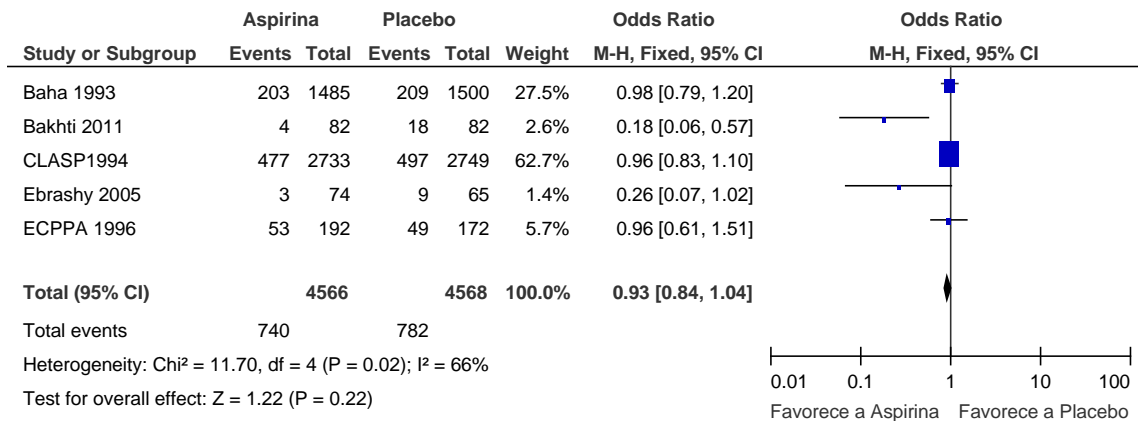
**Figura 1. Preeclampsia. ASA.<20 SDG.**



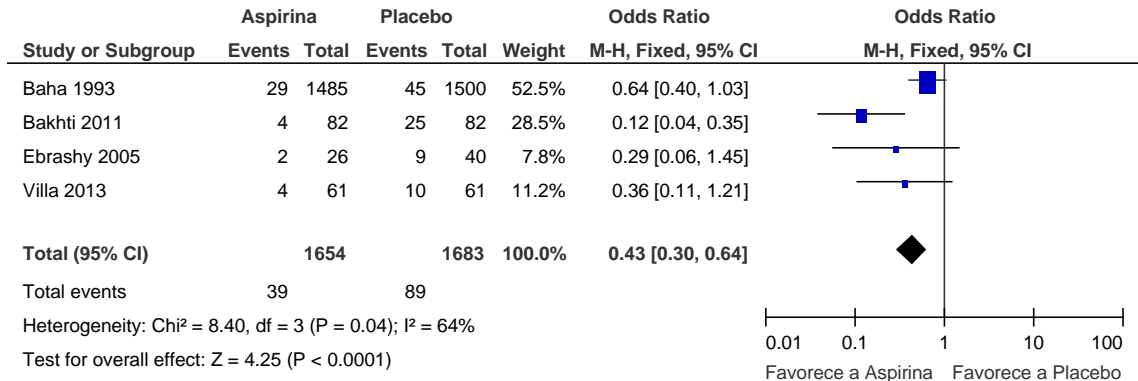
**Figura 2. Muerte Perinatal. ASA. <20 SDG.**



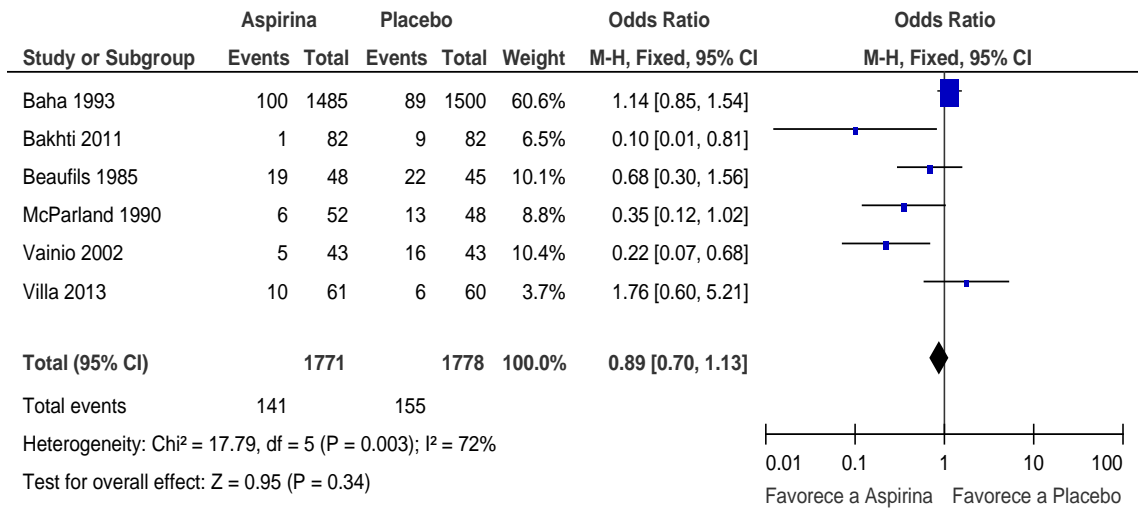
**Figura 3. Nacimiento Pretermino. ASA.<20 SDG.**



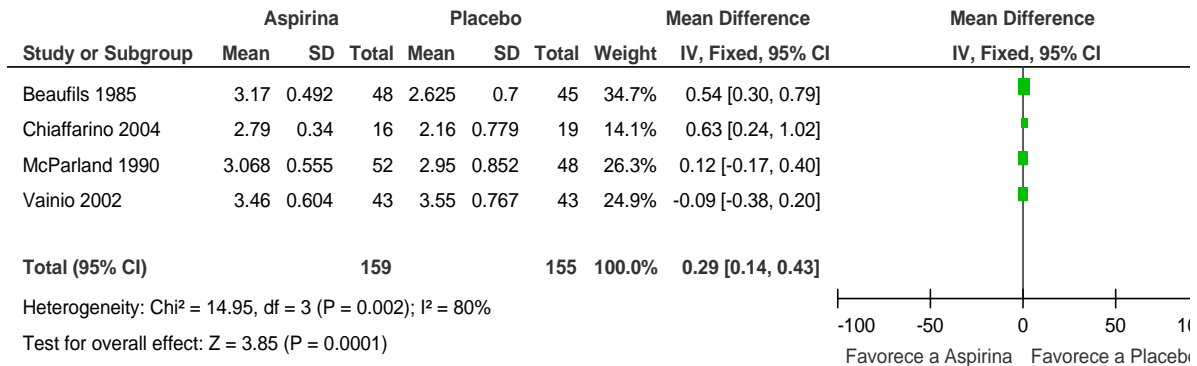
**Figura 4. Morbilidad Materna Grave. ASA.<20 SDG.**



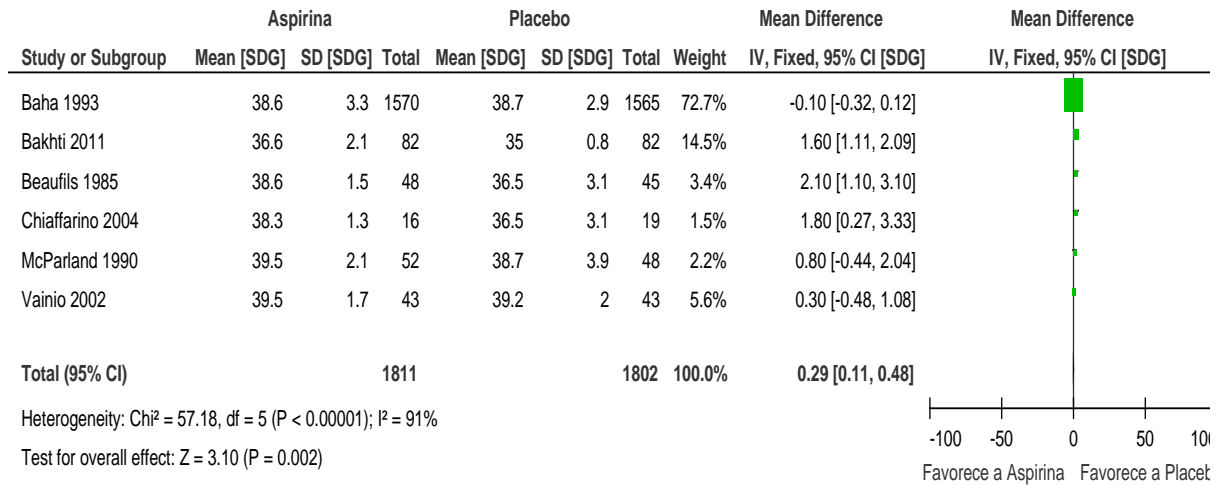
**Figura 5. Hipertensión Gestacional. ASA.<20 SDG.**



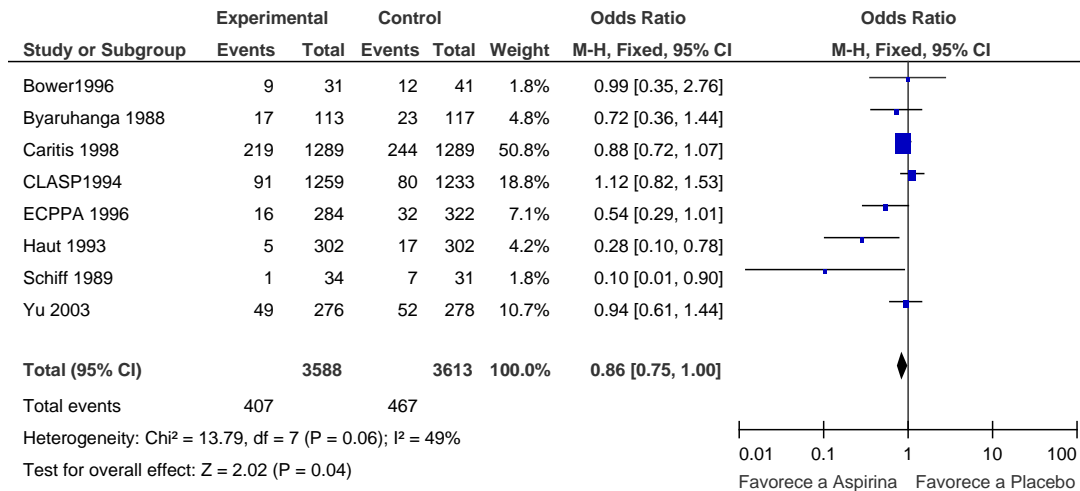
**Figura 6. Peso al Nacimiento. ASA.<20 SDG.**



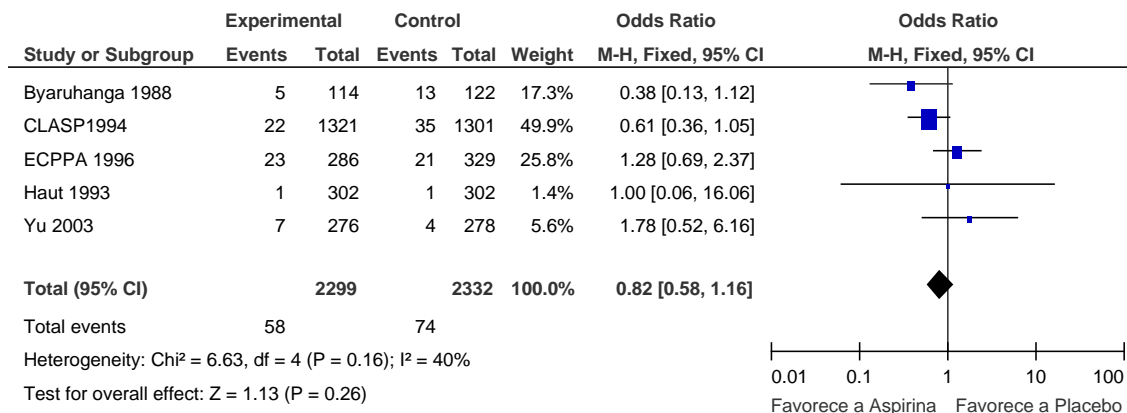
**Figura 7. Peso al Nacimiento. ASA.<20 SDG.**



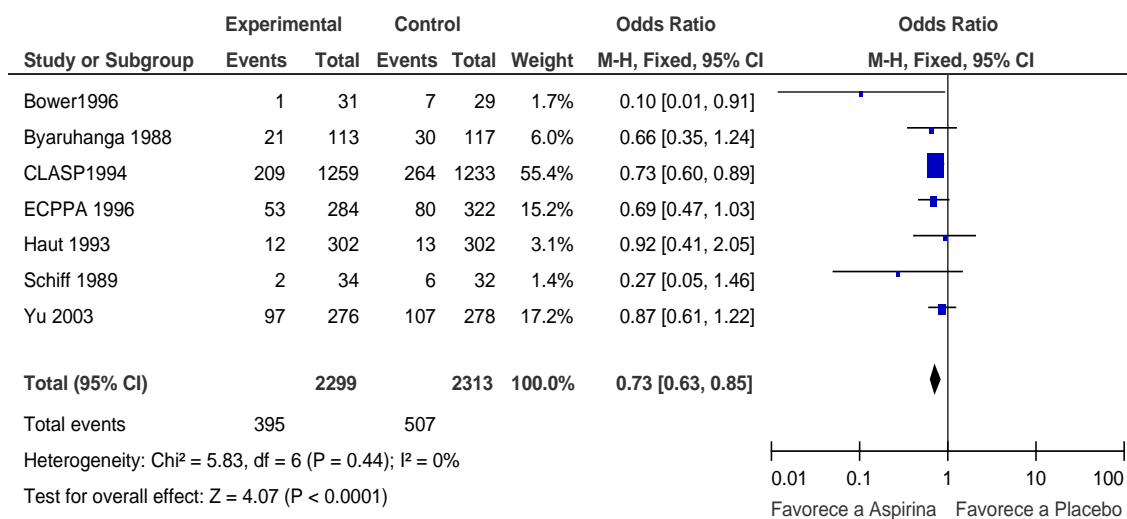
**Figura 8. Preeclampsia. ASA.>20 SDG.**



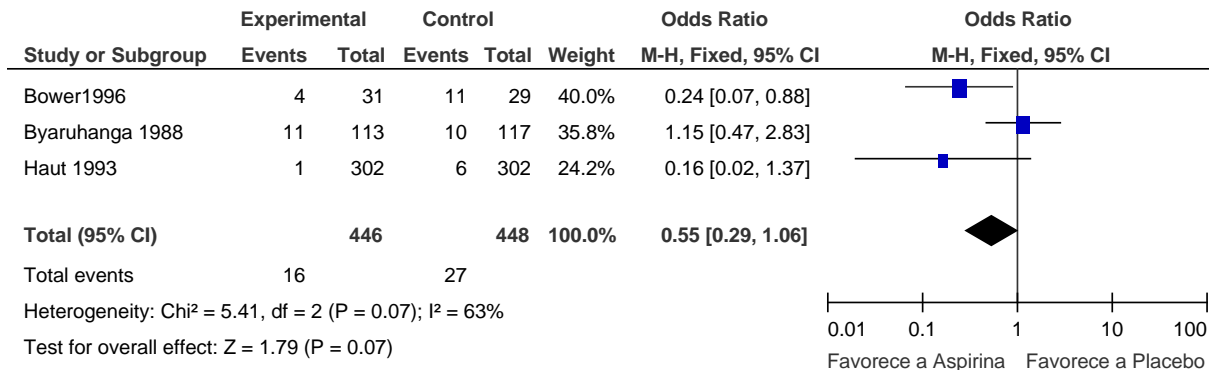
**Figura 9. Muerte Perinatal. ASA.>20 SDG**



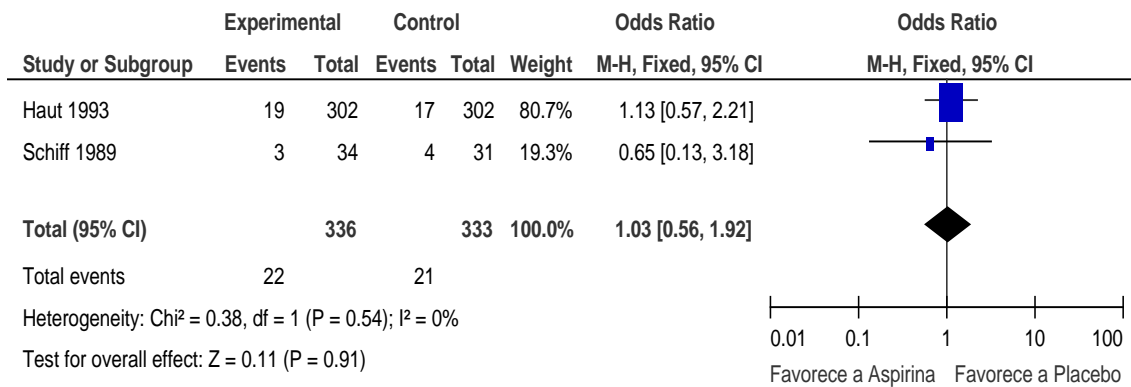
**Figura 10. Gráfica 10. Nacimientos Pretermino. ASA.>20 SDG.**



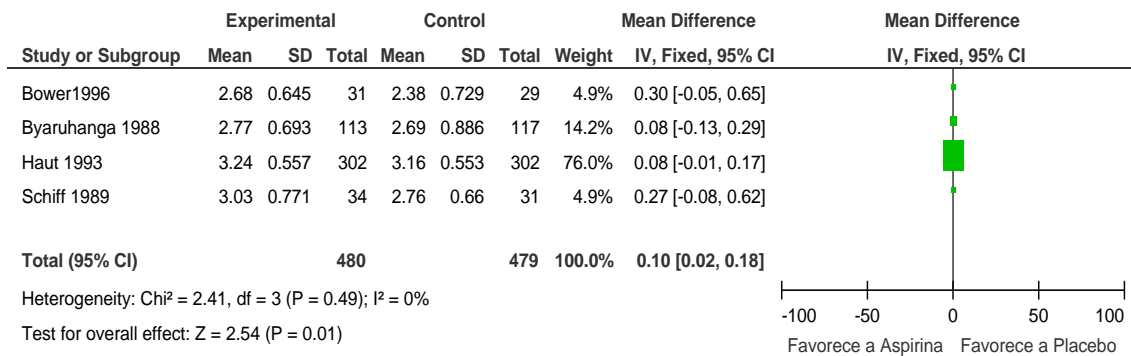
**Figura 11. Morbilidad Materna Grave. ASA.>20 SDG.**



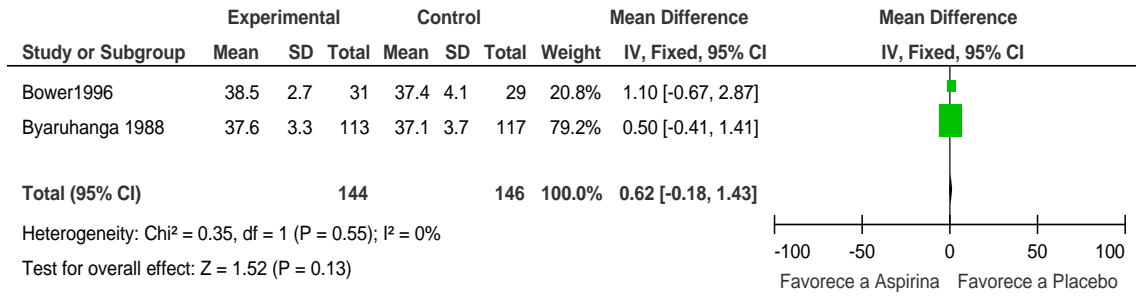
**Figura 12. Hipertensión Gestacional. ASA.>20 SDG.**



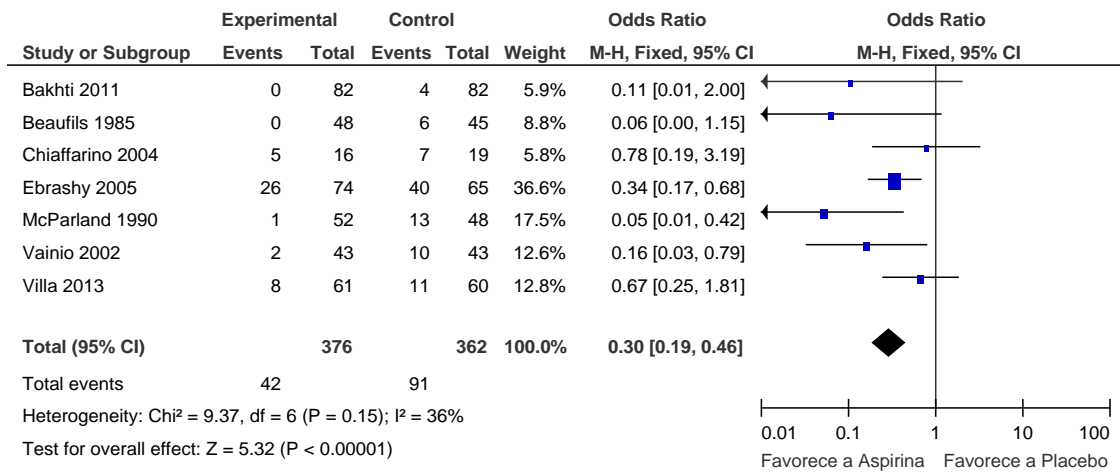
**Figura 13. Peso al Nacimiento. ASA.>20 SDG.**



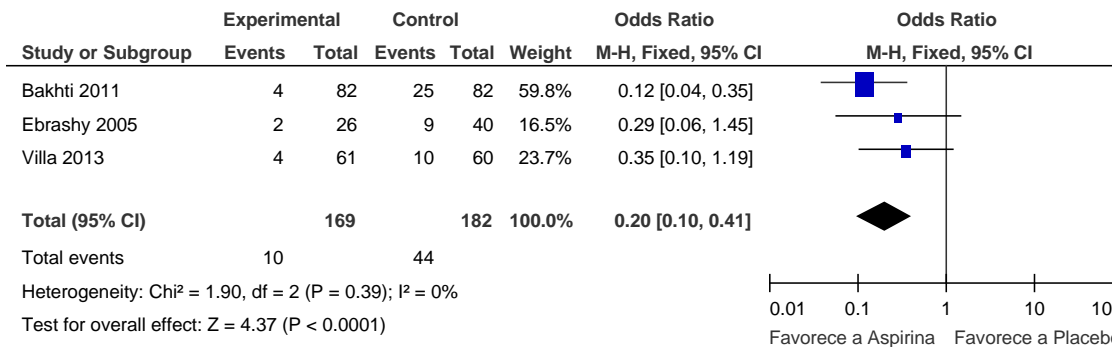
**Figura 14. Edad Gestacional al Nacimiento. ASA.>20 SDG.**



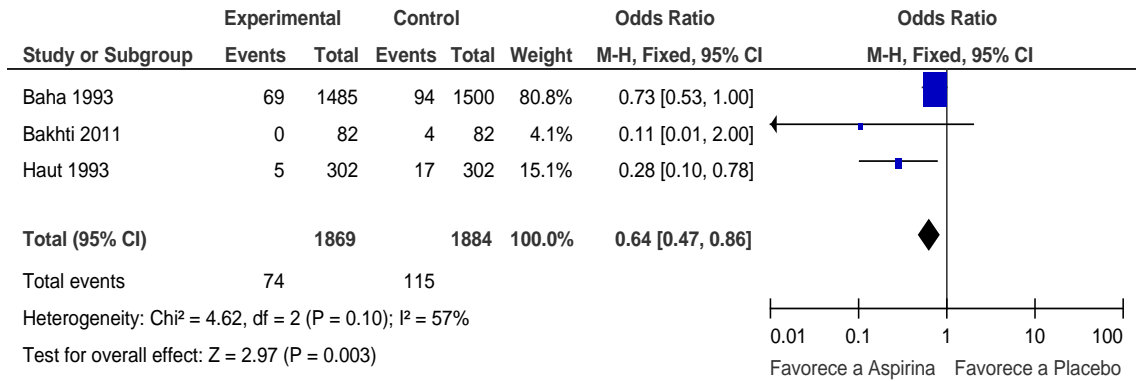
**Figura 15. Preeclampsia. ASA.< 16 SDG.**



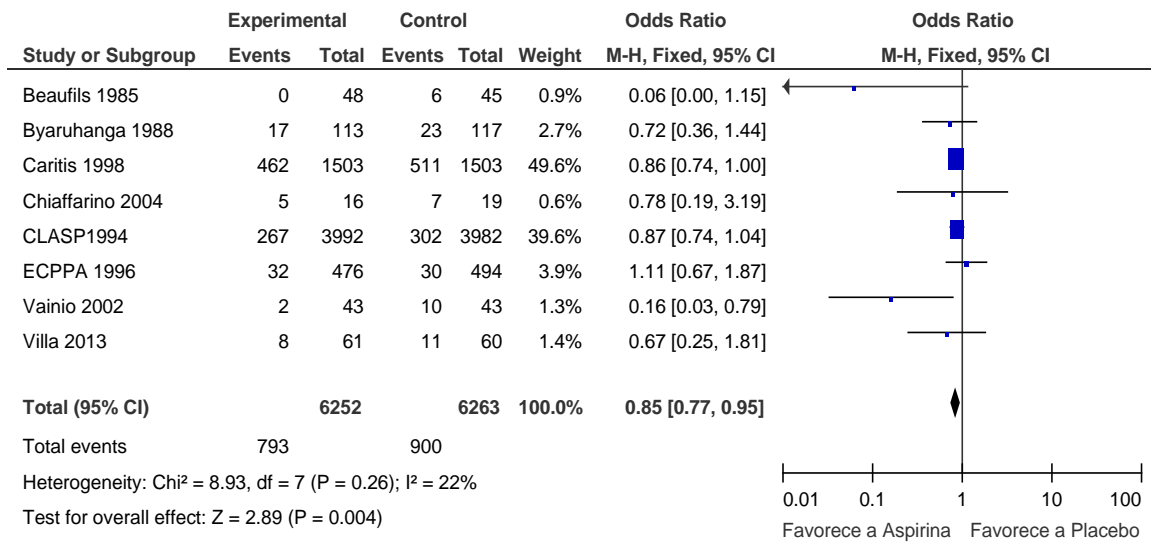
**Figura 16. Morbilidad Materna Grave. ASA. <16 SDG.**



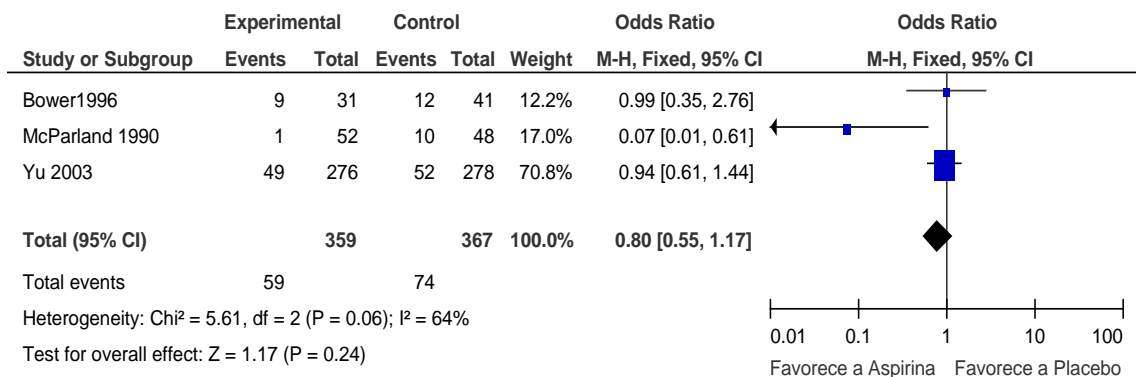
**Figura 17. Preeclampsia. ASA. Sin Antecedentes . Nuliparidad.**



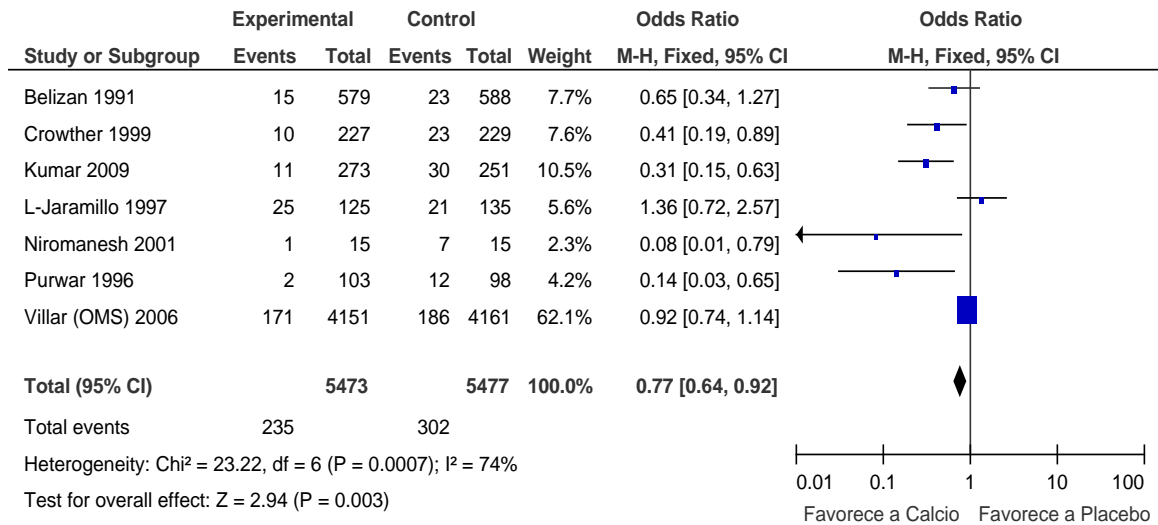
**Figura 18. Preeclampsia. ASA. Con Antecedentes . Enfermedades Crónicas.**



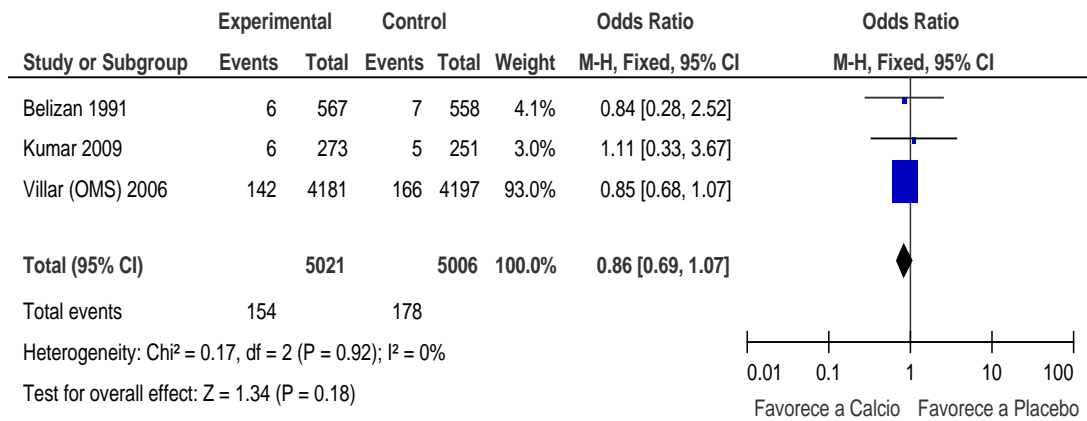
**Figura 19. Preeclampsia. ASA. Con Antecedentes . Doppler de Arterias Uterinas Anormal.**



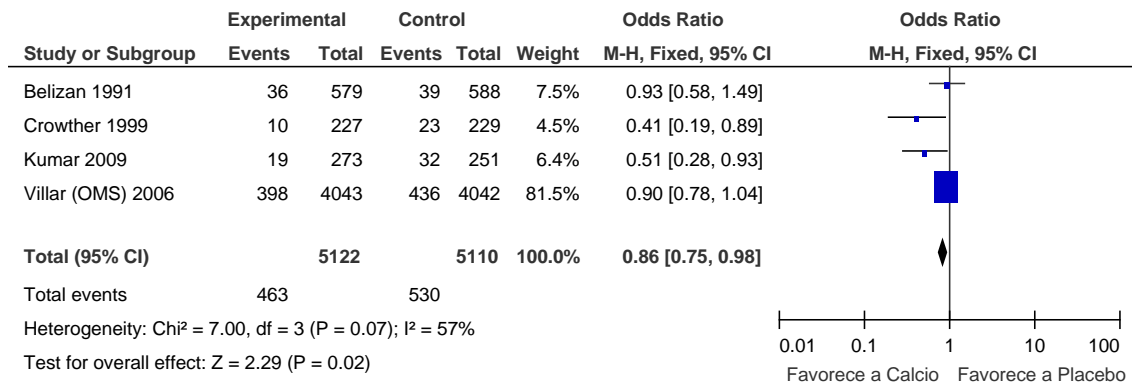
**Figura 20. Preeclampsia. Calcio.**



**Figura 21. Mortalidad Perinatal. Calcio.**

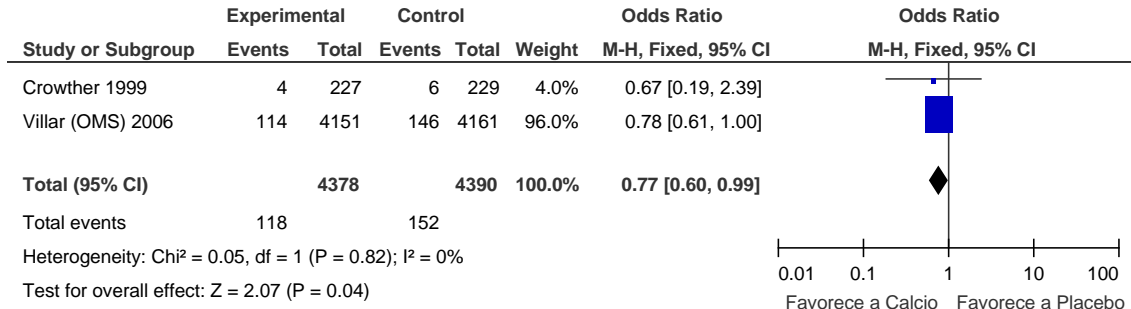


**Figura 22. Nacimientos Pretermino. Calcio.**

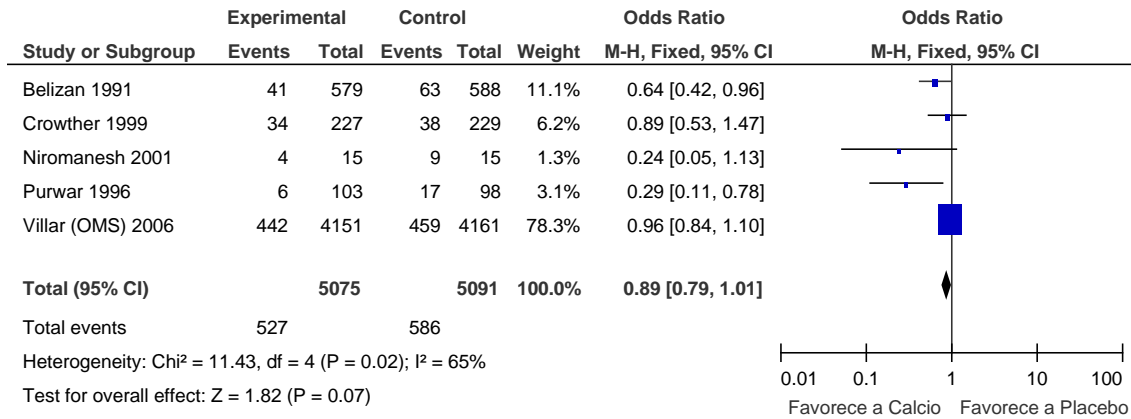




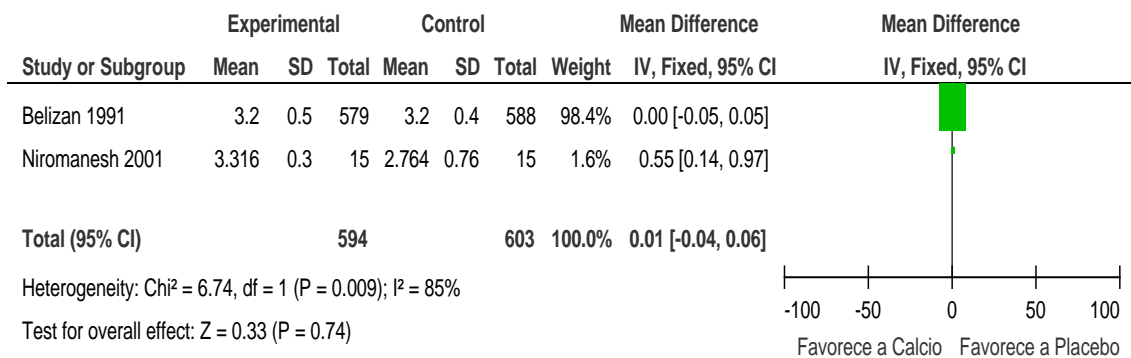
**Figura 23. Morbilidad Materna Grave. Calcio.**



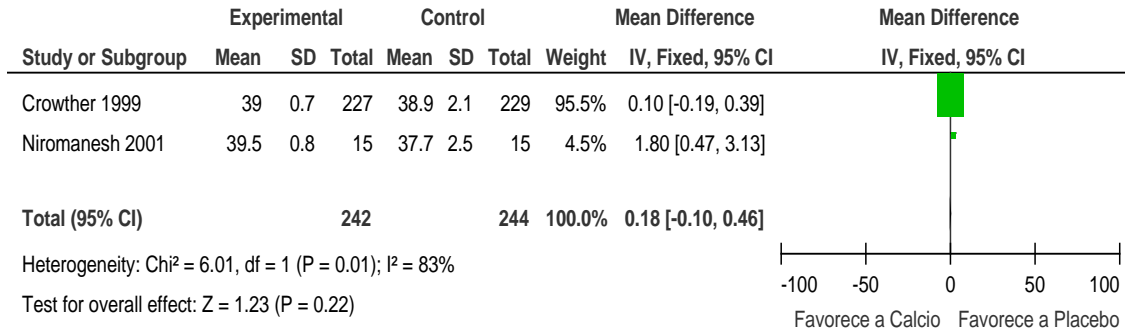
**Figura 24. Hipertensión Gestacional. Calcio.**



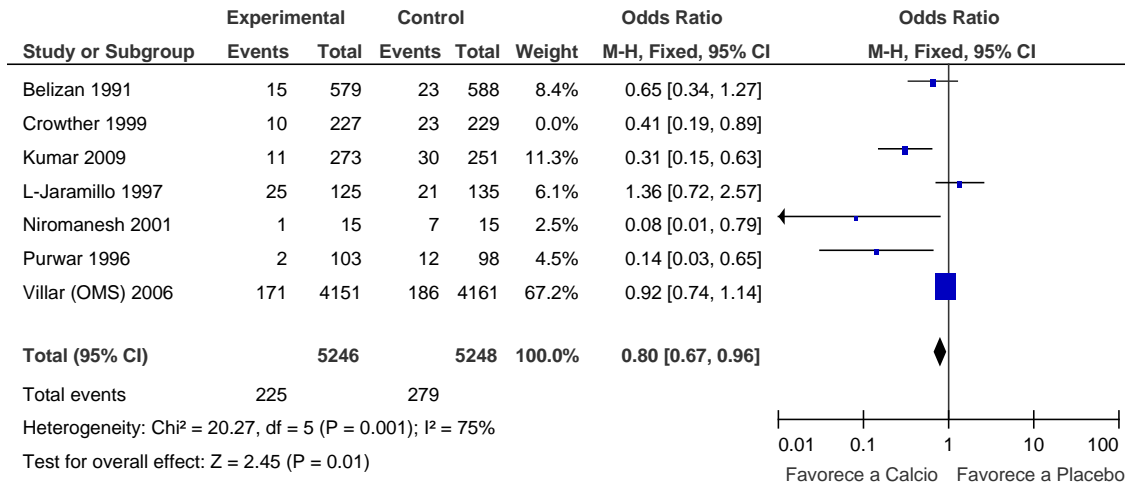
**Figura 25. Peso al Nacimiento. Calcio.**



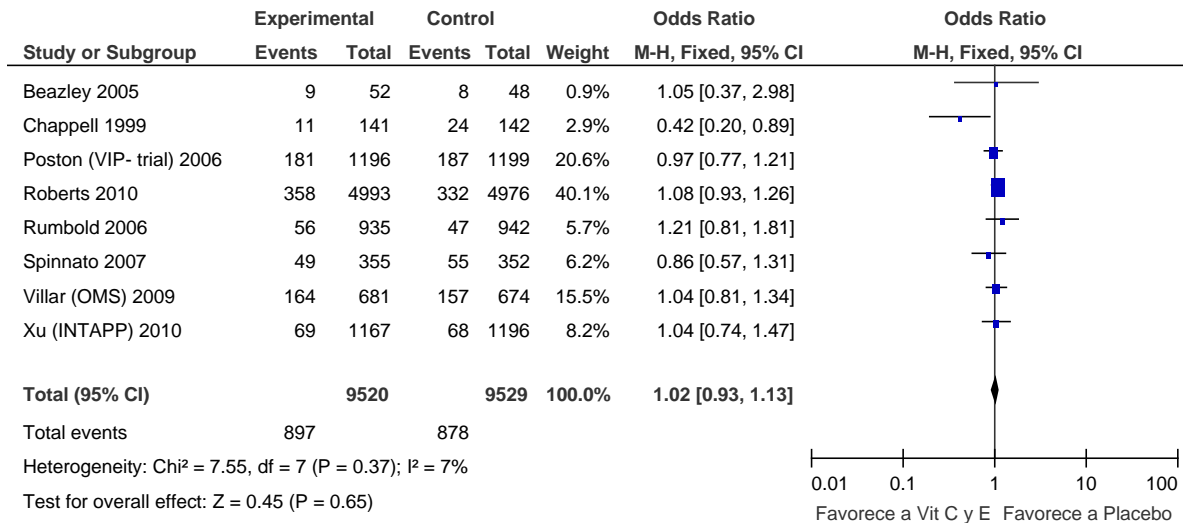
**Figura 26. Edad Gestacional al Nacimiento. Calcio.**



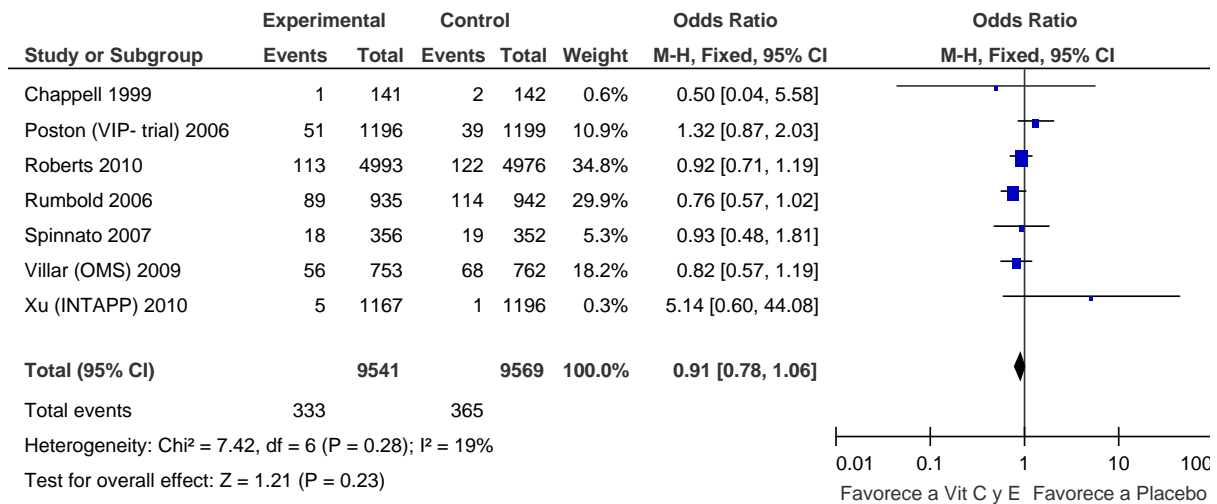
**Figura 27. Preeclampsia. Calcio en países en vías de desarrollo.**



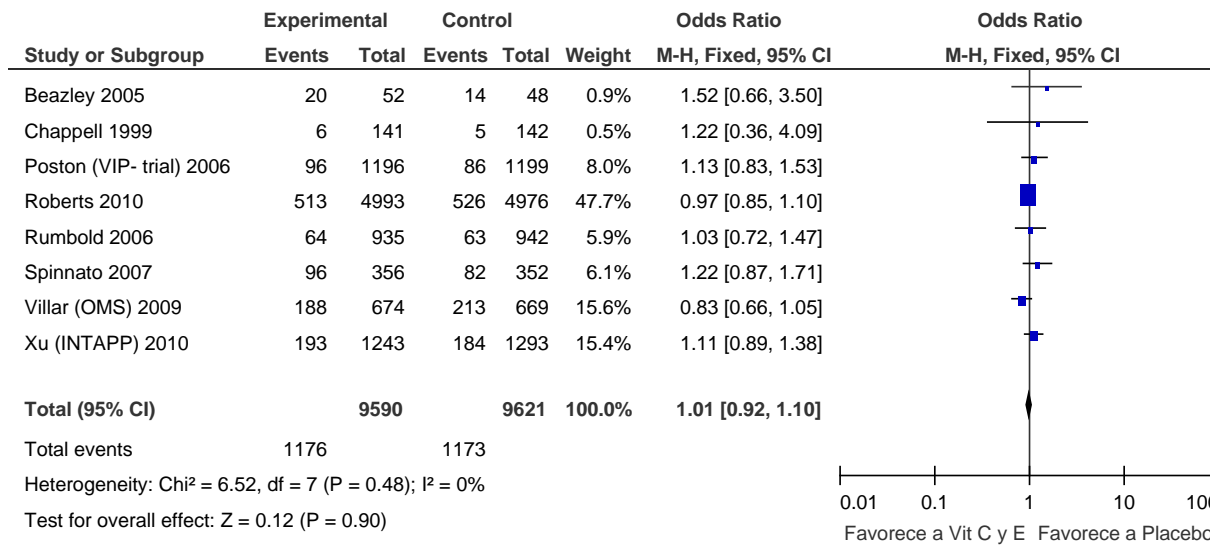
**Figura 28. Preeclampsia. Antioxidantes.**



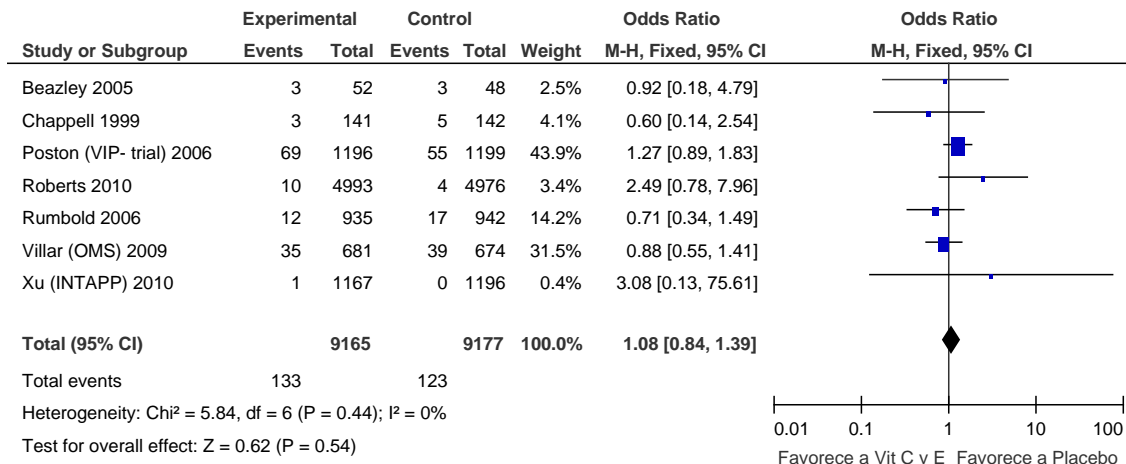
**Figura 29. Muerte Perinatal. Antioxidantes.**



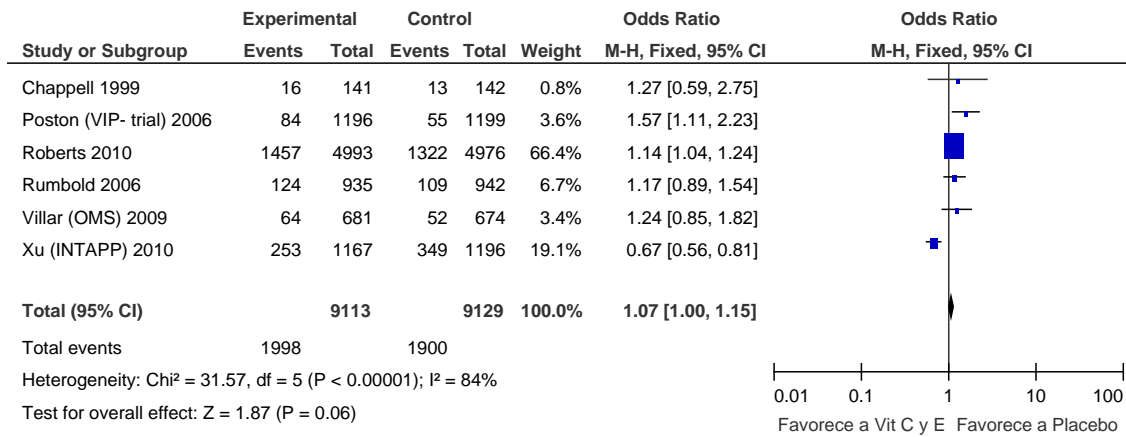
**Figura 30. Nacimientos Pretermino. Antioxidantes.**



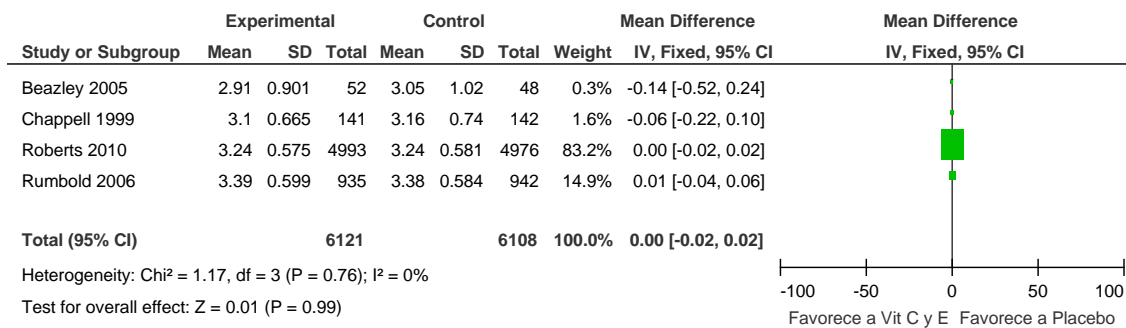
**Figura 31. Morbilidad Materna Severa. Antioxidantes.**



**Figura 32. Hipertensión Gestacional. Antioxidantes**



**Figura 33. Peso al Nacimiento. Antioxidantes**



## BIBLIOGRAFÍA

1. William H, Frishman. Pathophysiology and Medical Management of Systemic Hypertension in Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8(6):502-11.
2. ACOG Committee on Obstetric Practice: ACOG practice Bulletin. Diagnosis and Management of Preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:67-75.
3. Zhou Y, Damsky C. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblast to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome?. *J Clin Invest.* 1997; 99:2152-2164
4. Gluo G. Genetic susceptibility to Preeclampsia and chromosome 7q36. *Hum Genet* 1999;105(6); 641-647.
5. Sibai BM: Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Jun;206(6):470-5.
6. Thadhani R. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension.* 2004, 43:988–992.
7. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005;67:2101–2113.
8. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al.: Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1500–1505.

9. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, et al.: Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA* 1999, 282:356–362.
10. Svedas E. Endothelial dysfunction in uterine circulation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(6); 1608-1616.
11. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG: Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest* 1998, 101:464–470.
12. Riskin-Mashiah. Transcranial Doppler measurement of cerebral velocity indices as a predictor of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1667-72..
13. Kitchens W.H.. Diagnostic Challenges in the Evaluation of Hepatic Grafts from Donors with HELLP Syndrome. Case Report and Review of Literature. *Transp Procc* 2011; 43(10); 4010-4012.
14. Baczyk D, Kingdom J. Calcium Signaling in Placenta. *Cell Calcium*. 211;49:350-56.
15. Amer I, Afshan J. Role of Calcium Supplementation During Pregnancy in Reducing Risk of Developing Gestational Hypertensive Disorders: a Meta-analysis of Studies from Developing Countries. *BMC*. 2011; 11( Suppl 3):S18-31.
16. Hofmeyr G. Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD001059.
17. Bruce W. Vitamin D Requirements and Supplementation during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Dec;18(6):371-5.

18. Joong S, Mee Yun C. Vitamin D Effects on Pregnancy and the Placenta. *Placenta*.2010;31(12):1027-1034.
19. De-Regil L, Palacios C, Ansary A. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD008873.
20. Carp HJ. Aspirin in Recurrent Miscarriage: Is There an Indication?. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(3):178-82.
21. Duley L, Henderson D. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic Review. *BMJ*. 2001;322:329-33.
22. Coomarasamy A, Papaioannou S. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):861-866.
23. Bujold E, Roberge S. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14.
24. Bujold E, Morency A. Acetylsalicylic Acid for the Prevention of Preeclampsia and Intra-uterine Growth Restriction in Women with Abnormal Uterine Artery Doppler: A systematic Review and Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(9):818-26.
25. Ruano R, Fontes R. Prevention of Preeclampsia with Low-dose Aspirin: A Systematic Review and Meta-analysis of the Main Randomized Controlled Trials. *Clinics*. 2005;60(5):407-414.
26. Tinkel J, Hamdy H. Cardiovascular Antioxidant Therapy: A Review of Supplements, Pharmacotherapies, and Mechanisms. *Cardiol Rev*. 2012;20(2):77-83.

27. Debier C. Vitamin E During Pre and Postnatal Periods. *Vitam Horm.* 2007;76:357-73.
28. Mistry H, Williams P. The Importance of Antioxidant Micronutrients in Pregnancy. *Oxid Med Cell Longev.* 2011;2011:841749.
29. Siddiqui I, Jaleel A. Role of Oxidative Stress in the Patogenesis of Preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282:469-474.
30. Rumbold A, Crowther C. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004069
31. Rumbold A, Crowther C. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004072. (Editado 2012 sin cambios en las sus conclusiones).
32. Magalhaes A, Ribeiro S. Antioxidants for Preventing Preeclampsia: A Systematic Review. *Sci World J.* Volume 2012. Article ID 243476, 10 pages.
33. Basaran A, Basaran M. Combined Vitamin C and E Supplementation for the Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2010 Oct; 65(10):653-67.
34. Andriantsitohaina R. Systems biology of antioxidants. *Clin Sci* 2012; 123; 173–192.
35. Meher S, Duley L. Interventions for preventing pre-eclampsia and its consequences: generic protocol. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, issue 06.
36. Polyzos N. Combined Vitamin C and E Supplementation During Pregnancy For Preeclampsia Prevention: A systematic Review. *Obst Ginecol Surv* 2007; 62(3); 202-205.



37. Ebrashy A. Usefulness of Aspirin Therapy in High-risk Pregnant Women with Abnormal Uterine Artery Doppler Ultrasound at 14-16 Weeks Pregnancy: Randomized Controlled Clinical Trial. *Croat Med J* 2005;46(5):826-831.
38. Chiaffarino F. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 112 (2004) 142–144.
39. Vainio M. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 2002; 109 (2); 161–167.
40. Byaruhanga R. A randomized controlled trial of low-dose aspirin in women at risk from pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60(21): 129-35
41. Bakhti A. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8<sup>th</sup> week of gestation. *Hypertens Res.* 2011; 34 (10): 1116–1120.
42. Beaufils M. Prevention of Pre-eclampsia by Early Antiplatelet Therapy. *Lancet.* 1985; 1 (8433): 840-2.
43. Villa PM. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebocontrolled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013; 120 (1): 64-74
44. YU CK. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 233–239.
45. McParland P. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy – induced hypertension. *Lancet.* 1990; 335:1552-55.

46. Schiff E. The Use of Aspirin to Prevent Pregnancy – induced Hypertension and lower the ratio of thromboxane A<sub>2</sub> to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med.* 1989; 321: 351-6.
47. Caritis S. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Eng J Med* 1998; 338 (11);701-705.
48. Baha S. Prevention of preeclampsia with low dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *NEJM* 1993; 329(17);1213-1218.
49. Bower S. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103(7):625-9.
50. CLASP group. A randomized trial of low dose aspirin for prevention and treatment of preeclampsia among 9368 pregnant women. *Lancet.* 1994; 343:619-29.
51. Hauth J. Low dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 1083-93.
52. ECCPA group. Randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103: 39-47.
53. Belizan J. Calcium Supplementation to Prevent Hypertensive Disorders of Pregnancy. *N Engl J Med.* 1991; 325:1399-405.
54. L-Jaramillo. Calcium Supplementation and the Risk of Preeclampsia in Ecuadorian Pregnant Teenagers. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 162-7.
55. Niromanesh S. Supplementary calcium in prevention of preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2001; 74: 17-21.

56. Villar J. Health Organization multicenter randomized trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for preeclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG* 2009; 116:780-8.
57. Crowther C. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: an Australian randomized trial. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1999;39: 1-12.
58. Kumar A. Calcium Supplementation for the prevention of pre-eclampsia. In *J Obstet Gynecol.* 2009; 104: 32-36.
59. Purwar M. Calcium Supplementation and Prevention of Pregnancy induced Hypertension. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996; 22 (5): 425-30.
60. Hillis B. Vitamin D Supplementation During Pregnancy: Double Blind, Randomized Clinical Trial of Safety and Effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(10):2341-57.
61. Mallet E. Vitamin D Supplementation in Pregnancy: A Controlled Trial of Two Methods. *Obstet Gynecol.* 1986; 68:300-4.
62. Yu C. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endoc.* 2009; 70: 685-690.
63. Chappell L. Effect of Antioxidants on the occurrence of Preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet.* 1999; 354: 810-16.
64. Beazley D. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: A double blind, placebo- controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 520-1.

65. Poston L. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367:1145-54.
66. Rumbold AR. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006;354:1796-806.
67. Spinnato J. Antioxidant Therapy to Prevent Preeclampsia. A randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 1311-8.
68. Villar J. World Health Organization multicentre randomized trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG.* 2009; 116:780-88.
69. Roberts J. Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy- Associated Hypertension. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1282-91.
70. Xu H. An International Trial of Antioxidants in the prevention of Preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202:239.e1-10.
71. Vadillo-Ortega F. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food pre-eclampsia in high risk population: randomized controlled trial. *BMJ.* 2011;342:1-8.

