



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO

**ASOCIACIÓN DE RIESGO DE SANGRADO EN
PACIENTES CON PROFILAXIS PARA PREECLAMPSIA
CON ASPIRINA**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A

DR. JOSÉ EDUARDO HERNÁNDEZ PANIAGUA

DIRECTOR DE TESIS

DR. EDUARDO NIETO VÁZQUEZ

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, 2021





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.

Autorizaciones

Dr. Manuel Enrique Aguilera Real
Director de Enseñanza
Hospital Ángeles México

Dr. Francisco Javier Borrajo Carbajal
Profesor Titular del curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital Ángeles México

Dr. Miguel Antonio Ambás Argüelles
Profesor Adjunto del Curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital Ángeles México

Dr. Eduardo Nieto Vázquez
Asesor de Tesis
Hospital Ángeles México

Dr. José Eduardo Hernández Paniagua
Residente de IV año de Ginecología y Obstetricia
Hospital Ángeles México

A mi padre el Sr. Eduardo Hernández Ordaz

A mi madre la Sra. Hetel Paniagua Vargas

A mis hermanos Herlinda y Daniel Hernández Paniagua

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEORICO	3
PREECLAMPSIA	3
Criterios Diagnósticos:	4
TAMIZAJE DE PREECLAMPSIA	5
Biomarcadores	5
Doppler de arterias uterinas.....	6
ASPIRINA	7
Casos específicos:.....	9
Seguridad de la aspirina.....	10
GUIAS	10
HEMORRAGIA OBSTETRICA	11
JUSTIFICACIÓN	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVO GENERAL	14
MATERIALES Y MÉTODOS	14
DISEÑO DEL ESTUDIO	14
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
VARIABLES	15
RESULTADOS	17
Análisis estadístico	35
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS	40

AGRADECIMIENTOS

No tengo las suficientes palabras para agradecer a mis maestros, la Dra. Pilar Velázquez, Dr. Francisco Borrajo y Dr. Miguel Ambás, de quienes aprendí mas de lo que esperaba, gracias por su paciencia, tolerancia y amistad.

Al Dr. Eduardo Nieto por ser un gran ejemplo a seguir, tanto como médico y como persona, por el apoyo incondicional y por las enseñanzas día con día.

A mis padres y hermanos que han sido el pilar fundamental en mi vida.

A mis amigos y compañeros de residencia de quienes aprendí de cada uno de ellos, a mis amigas Astrid, Verónica y Kristian por compartir estos cuatro años juntos.

Agradezco a Dios...

INTRODUCCIÓN

La Preeclampsia se define como un trastorno multisistémico caracterizado por presencia de hipertensión arterial y proteinuria o afección de un órgano blanco con o sin proteinuria de instauración posterior a las 20 semanas de gestación y durante el puerperio. Se considera una de las principales causas de morbi-mortalidad materno-fetal, con una incidencia del 3 al 8% a nivel mundial. Debido a su relevancia existen métodos de tamizaje y valoración de riesgo para saber si una paciente puede presentar dicha patología¹. Actualmente la aspirina es un medicamento utilizado desde los años 70's para prevención de preeclampsia, por su actividad antiinflamatoria y antiagregante plaquetario². Revisiones sistemáticas asocian a la preeclampsia con riesgo incrementado de eventos cardiovasculares a lo largo de la vida, y por ende mayor morbimortalidad a mediano y largo plazo.

Considerando las repercusiones perinatales mas frecuentes de dicha patología destaca el nacimiento pretérmino en 19% y restricción de crecimiento fetal en 12%, ambos asociados a incremento de morbilidad y mortalidad neonatal³.

Actualmente la aspirina juega un papel fundamental en la prevención de la preeclampsia, por lo que la mayoría de las guías internacionales recomiendan su uso en pacientes con riesgo moderado o alto. Se recomienda el uso profiláctico cuando se cuenta con uno o mas factores de riesgo moderados con una dosis de 75 hasta 150 mg diarios desde la semana 12 hasta la semana 36 a 37 de gestación⁴.

Dicho fármaco se ha considerado seguro durante el embarazo cuando se utiliza a dosis bajas (<150mg al día), por tal motivo se ha propuesto administrar aspirina a todas las embarazadas, de fácil acceso para la población y en nuestro país no requiere prescripción médica. Suponiendo que

disminuirían los costos en la atención de la paciente embarazada con la posible complicación de preeclampsia, se ha analizado el costo-efecto y costo-beneficio de la administración de aspirina, evaluando los principales efectos secundarios tales como sangrado gastrointestinal y enfermedad respiratoria, sin considerar el sangrado durante la resolución del embarazo⁵. Sin embargo, existen reportes en pacientes no embarazadas donde demuestran que el uso crónico de aspirina aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal⁶.

Existe información científica limitada que demuestre que el uso de aspirina como profilaxis de preeclampsia durante el embarazo conlleve a un riesgo mayor de sangrado durante el evento obstétrico.

MARCO TEÓRICO

PREECLAMPSIA

La Preeclampsia se define como un trastorno multisistémico caracterizado por presencia de hipertensión arterial y proteinuria o afección de un órgano blanco con o sin proteinuria de instauración posterior a las 20 semanas de gestación y durante el puerperio, causado por una disfunción placentaria, con remisión en la mayoría de ocasiones después de la resolución del embarazo.

Existen diversos mecanismos y teorías propuestas para conocer la fisiopatología por la cual ocurre la enfermedad, teniendo mayor evidencia actualmente la isquemia placentaria e inadecuada remodelación vascular de las arterias espirales en el sitio placentario. Otros mecanismos descritos son una mala adaptación inmune, toxicidad de lipoproteína de muy baja densidad, incremento en la apoptosis del trofoblasto y respuesta inflamatoria exagerada durante la invasión trofoblástica.

La patogenia puede involucrar estos mecanismos en conjunto en lugar de cualquiera de los mismos de forma aislada.

Aproximadamente el 90% de los casos ocurren posterior a la semana 34 de gestación, mientras que el 10% restantes que ocurren previo a dicha edad gestacional se asocian a un peor pronóstico tanto fetal como materno⁹.

Criterios Diagnósticos

Se define como hipertensión a la tensión arterial sistólica por encima de 140 mmHg y/o una presión diastólica por encima de 90 mmHg, mientras que hipertensión severa se define como presión sistólica mayor o igual de 160 mmHg o diastólica mayor o igual de 110 mmHg.

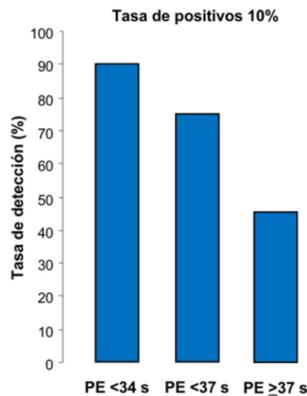
Preeclampsia se define como hipertensión y proteinuria de nueva aparición después de la semana 20 de gestación o durante el puerperio en pacientes previamente normotensas.

Preeclampsia con criterios de severidad se refiere a una paciente con hipertensión severa (tensión arterial mayor o igual de 160/110), además de signos y síntomas de alteración en órgano blanco.

Eclampsia ocurre cuando se presenta un evento convulsivo en una paciente con preeclampsia en ausencia de patología neurológica previa.

El síndrome de HELLP es una entidad caracterizada por hemólisis, incremento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia, pudiendo tener o no criterios para el diagnóstico de preeclampsia⁹.

TAMIZAJE DE PREECLAMPSIA



Método de cribado	Tasa de detección		
	PE <34 s	PE <37 s	PE ≥37 s
Factores maternos	58%	50%	38%
Factores maternos más:			
PAM	65%	60%	43%
PAM, IPUT	80%	70%	44%
PAM, PLGF	85%	73%	47%
PAM, IPUT, PLGF	90%	75%	47%

Fig. 1 método de cribado de preeclampsia.

A través de los años se han propuesto estudios de laboratorio y gabinete que tengan sensibilidad y especificidad elevadas como predictores de preeclampsia. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia recomienda realizar una adecuada historia clínica y consejería en la toma de tensión arterial ⁹.

Biomarcadores

Moduladores angiogénicos: son importantes en la patogénesis de la enfermedad, debido al daño endotelial que conduce a una permeabilidad capilar incrementada.

Los principales agentes angiogénicos estudiados

comprenden al factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF), así como dos proteínas antiangiogénicas, la endoglina soluble (sEng) y el receptor de VEGF de longitud completa tipo 1 (Flt-1) y en su forma soluble de tirosin cinasa (sFlt-1).

El trofoblasto isquémico aumenta la producción de las proteínas antiangiogénicas (sEng y sFlt-1) y disminuye la producción de proteínas angiogénicas (VEGF y PlGF). La elevación sérica y en orina de dichas proteínas preceden a la forma clínica de preeclampsia por varias semanas e incluso meses, teniendo correlación directa con la severidad de enfermedad y retornando a niveles séricos normales durante el puerperio ²².

El cociente de sFlt/PlGF constituye el mejor estudio para predicción de preeclampsia con una sensibilidad del 80% y especificidad del 92%. ²⁴.

Doppler de arterias uterinas

Se recomienda cuando las pacientes presenten factores de riesgo, dado que la tasa de falsos positivos es alta e incrementa intervenciones que pueden incrementar costos y ansiedad tanto al médico como a la paciente.

Este estudio se efectúa entre las 11 a las 13.6 semanas de gestación por vía transabdominal o transvaginal. Se considera factor predictivo cuando se obtiene un Índice de Pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas mayor al percentil 90.

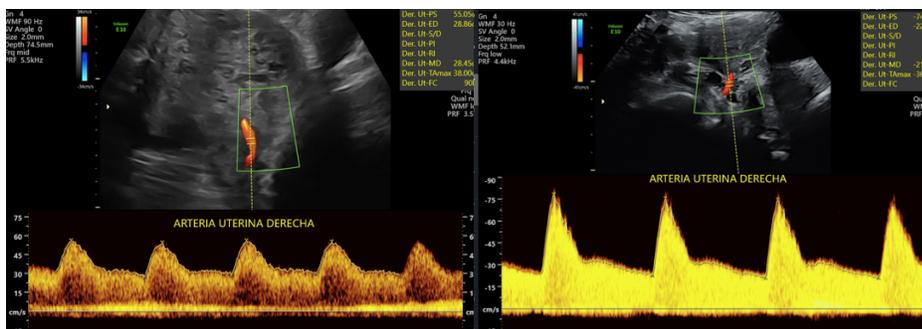


Fig 2 y 3 Examen doppler transabdominal de las arterias uterinas en el primer trimestre. Corte paracervical, registrar al menos tres ondas idénticas con un ángulo de isoniciación lo mas cercano a 0 grado.

De forma exclusiva este marcador puede detectar oportunamente al 48% de las mujeres que desarrollaran preeclampsia temprana y 26% de las que desarrollaran algún tipo de trastorno hipertensivo durante el resto del embarazo ²⁴.

Normalmente la impedancia de la arteria uterina disminuye conforme avanza el embarazo, por lo que la estabilización o el aumento de la misma se ha estandarizado como un método de tamizaje para preeclampsia y sugiere una diferenciación trofoblástica deficiente, que conduce a remodelación vascular inadecuada de las arterias espirales. Lo anterior descrito conlleva a la presencia de en vasos de alta resistencia y baja capacitancia, reflejado clínicamente con hipertensión arterial y complicaciones potenciales maternas y fetales. En una revisión sistemática se encontró que la medición del doppler de arterias uterinas para predicción de preeclampsia tiene mayor sensibilidad durante el segundo trimestre respecto a la realizada en el primer trimestre ²³.

Los factores maternos por si solos (edad, peso, origen étnico, historia reproductiva y tabaquismo) pueden predecir el 49% de Preeclampsia antes de las 37 semanas de gestación. Al añadir la concentración de PIGF la tasa de predicción aumenta hasta 60%. Al conjuntar las características maternas, índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina, tensión arterial media y PIGF dentro de las semanas 11-13.6 la tasa de predicción de preeclampsia antes de las semana 37 es del 75% y después de la semana 37 es del 47%. ²⁴.

ASPIRINA

Una dosis baja de aspirina (75-150 mg) disminuye el riesgo de preeclampsia, así como complicaciones asociadas a esta entidad como el nacimiento pretérmino y la restricción de crecimiento fetal en un 10 al 20%. Se ha descrito que la preeclampsia conlleva a un aumento de niveles de tromboxano, un estimulante de la agregación plaquetaria, por lo que terapia con aspirina a dosis bajas confiere beneficio para las prevención de preeclampsia, especialmente en las pacientes con factores de riesgo para presentar esta enfermedad. Esta patología se asocia con una producción intravascular deficiente de prostaciclina, un agente vasodilatador, y producción excesiva de tromboxano, el cual tiene efecto vasoconstrictor. De esta manera, el uso de aspirina ayudaría potencialmente a prevenir o retrasar el desarrollo de preeclampsia ⁷.

El beneficio principal está dirigido a las pacientes que tienen factores de riesgo moderado o alto. Actualmente no existe un consenso para definir un alto riesgo de preeclampsia, no obstante, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia ⁸ estima que cualquiera de los siguientes factores puede elevar hasta un 8% la probabilidad de presentar preeclampsia:

- Embarazo previo con preeclampsia (mayor riesgo si fue de inicio temprano)
- Embarazo gemelar
- Diabetes Mellitus 1 o 2

- Enfermedad Autoinmune (Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome antifosfolípido)
- Enfermedad Renal crónica

En 2017, la *American Heart Association* junto con *American College of Cardiology* revisaron que las pacientes con un embarazo previo con preeclampsia o diabetes con hipertensión arterial grado 1 (tensión arterial sistólica de 130 a 139 mmHg y/o diastólica entre 80 a 89 mmHg) tienen un mayor riesgo conferido de preeclampsia, el cual disminuye con el consumo de dosis profiláctica de aspirina contra placebo (24 contra 39 por ciento) (10). Se ha evaluado el uso de profilaxis con aspirina en pacientes con hipertensión arterial sistémica grado I sin factores de riesgo adicionales, sin embargo no hay evidencia suficiente que sustente esta práctica, por lo cual no se recomienda su uso rutinario en este grupo.

La incidencia de preeclampsia en una paciente que solo tenga un factor de riesgo es menor del 8%.¹⁰ Es importante recalcar que no todos los factores de riesgo moderados tienen el mismo riesgo de preeclampsia y no se han evaluado en ningún estudio actualmente cada uno de esos factores de riesgo por separados con el uso de aspirina.

El *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) establece que se debe iniciar dosis bajas de aspirina para prevención de preeclampsia cuando tengan dos o mas factores de los siguientes riesgos moderados¹¹:

- Nuliparidad
- Nivel socioeconómico bajo
- Raza Afroamericana
- Edad materna mayor o igual de 35 años

- Historia familiar de preeclampsia en madre o hermana
- Índice de Masa corporal mayor o igual de 30 kg/m²

Casos específicos:

- Pacientes multíparas sin antecedente de preeclampsia: se recomienda dosis bajas de aspirina incluso si no hubo profilaxis en los embarazos previos.
- Pacientes con diagnóstico de preeclampsia ya establecido: no se recomienda dar aspirina a debido a que se ha demostrado que su uso impida la progresión de la enfermedad.

En 2019 un metaanálisis de 74 ensayos con más de 40,000 pacientes reportó que la aspirina reduce la incidencia de proteinuria, muerte fetal, parto pretérmino, restricción de crecimiento intrauterino y disminuye el riesgo de padecer preeclampsia con datos de severidad ⁷.

El motivo para iniciar la profilaxis con aspirina en la semana 12 y no posterior a la semana 16 consiste en que la fisiopatología de la preeclampsia comienza en el embarazo temprano, en la primer oleada de la placentación. Sin embargo, si no se pudo iniciar el medicamento durante ese periodo se puede emplear hasta antes de la semana 28, ofreciendo menores resultados ¹².

La dosis adecuada comprende entre 81 a 150 mg diario. Actualmente no se ha establecido algún efecto benéfico entre alguna dosis específica, no obstante se sugiere que la dosis no sea mayor al rango mencionado. Las guías internacionales recomiendan su consumo durante la noche, aunque estudios recientes demostraron que puede ocasionar enfermedad gástrica ¹³. Se recomienda continuar con la aspirina hasta la semana 36 de gestación o suspender entre 5 a 10 días antes de la fecha estimada para la resolución del embarazo.

Un metaanálisis realizado por el equipo de K. Nicolaidis en 2017, en donde se analizaron pacientes con preeclampsia pretérmino y de término, demostró que el uso de aspirina profiláctica reducía el

riesgo de preeclampsia pretérmino, no así la de término y solamente cuando se iniciaba antes de las 16 semanas de gestación en dosis de 100 mg diarios o más ¹⁴.

Seguridad de la aspirina

La aspirina esta catalogada por la Food & Drug Administration (FDA) como un medicamento categoría D con dosis de 500 mg diarios, mientras que las dosis entre 75 a 150 mg diarios no han demostrado alteraciones fetales durante el segundo y tercer trimestre. En un metaanálisis que revisó 77 estudios con 40,249 pacientes y sus respectivos recién nacidos con diferentes dosis de aspirina, desde 50 mg hasta 150 mg diarios, no se encontró riesgo significativo en la hemorragia intraventricular neonatal (RR 0.90, 95% CI 0.75-1.08), aunque se asoció un aumento en la hemorragia post parto (mayor de 500 ml) (RR 1.06, 95% CI 1.00-1.12) pero estas cifras fueron minimizadas porque la forma de cuantificar el sangrado fue heterogénea. El riesgo de desprendimiento de placenta se incrementa (RR 1.21, 95% CI 0.95 to 1.54), pero lo catalogan como riesgo moderado de evidencia. Se observó una reducción del 18% en la incidencia de proteinuria durante la preeclampsia ⁷.

GUIAS

La *American Heart Association* recomienda dosis bajas de aspirina para pacientes con hipertensión crónica primaria o secundaria y en pacientes con antecedente de preeclampsia ¹⁵.

La USPSTF recomienda el uso de 81 mg al día en pacientes con alto riesgo de preeclampsia, con dos factores de riesgo moderados ¹¹. La ACOG recomienda iniciar dosis de 81 mg al día en pacientes con alto riesgo de preeclampsia entre la semana 12 a la 28 de gestación ⁸.

La Guía NICE y la Organización Mundial de la Salud recomienda 75 mg al día para pacientes con un factor de riesgo alto ^{16, 17}.

La FIGO recomienda en las pacientes con un factor de riesgo dosis de 150 mg al día iniciando desde las 11 a las 14.6 semanas de gestación tomada durante la noche hasta la semana 36 ¹⁸.

La guía Mexicana de práctica clínica recomienda 100 mg de aspirina en pacientes que presenten factores de riesgo para preeclampsia ¹⁹.

Las implicaciones cardiovasculares continúan a largo plazo como secuelas en las pacientes que padecieron preeclampsia. Se ha descrito que a 10 años la función sistólica biventricular se ve alterada, así como la función endotelial, lo cual incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad.

El riesgo de presentar una alteración cardiovascular aumenta hasta 5.4 veces en pacientes que presentaron preeclampsia con datos de severidad respecto a la población general. Lo anterior conlleva a que estas alteraciones persistan y sea mas difícil la adaptación materna a las siguientes gestaciones ²⁴.

HEMORRAGIA OBSTETRICA

Existen diferentes definiciones entre las más grandes Instituciones mundiales para definir a la hemorragia obstétrica. La ACOG la define como la pérdida de sangre igual o mayor de 1000 ml o perdida sanguínea acompañada de signos y síntomas de hipovolemia en las primeras 24 horas después del parto, sin importar la vía de resolución ²⁷. La Guía Mexicana de Práctica Clínica la define como el sangrado mayor o igual de 500 ml en el parto y 1000 ml o más en cesárea ²⁵. De acuerdo a la OMS (Organización Mundial de la Salud), la hemorragia postparto es una pérdida sanguínea mayor a 500 ml en las primeras 24 horas después del parto sin importar la vía de nacimiento y severa si hay pérdida de mas de 1000 ml en el mismo periodo.

Para fines de este escrito, será elegida la definición de la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Hemorragia, ya que dentro de los lineamientos del Hospital Ángeles México para el protocolo de hemorragia serán considerados estos datos.

En México la incidencia estimada de hemorragia obstétrica es del 16%, independiente a la vía de resolución.

Durante el embarazo la volemia aumenta en 45%, resultando en aproximadamente en 1200 a 1600 ml adicionales a una paciente no embarazada, para cubrir el aporte uteroplacentario. A pesar de dicho aumento, la descompensación hemodinámica abrupta es lo que causa alteraciones en el estado general de la paciente.

Durante un embarazo a término el útero recibe aproximadamente entre 700 a 900 ml por minuto, por esta situación es indispensable saber identificar esta complicación y comenzar las intervenciones para su tratamiento de forma oportuna.

Previo a la atención del evento obstétrico es importante identificar los factores de riesgo para hemorragia obstétrica, con el fin de disminuir la incidencia de dicha complicación y contar con los recursos necesarios para su abordaje adecuado. Las causas de hemorragia se han catalogado en cuatro causas principales: atonía uterina, retención de restos placentarios, traumatismos del canal del parto (lesión cervical o vaginal) y trastornos de coagulación. Se ha reportado que las pacientes embarazadas toleran el 15% de pérdida de sangre previo a la inestabilidad hemodinámica, reflejada en alteraciones de signos vitales y presencia de datos clínicos de bajo gasto cardiaco ²⁵.

Los signos de choque deben ser vigilados en el momento de una hemorragia activa los cuales incluyen:

- Hipotensión: Tensión arterial sistólica menor o igual de 90 mmHg
- Tensión arterial media menor a 60 mmHg
- Frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos por minuto
- Volumen urinario menor de 0.5 ml/kg/hr
- Llenado capilar mayor de 3 segundos

Teóricamente el incremento del sangrado en pacientes con uso prolongado de aspirina es secundario a la inhibición de formación de trombos en los vasos maternos, lo cual conlleva a una mayor perfusión placentaria y por ende al aumento en el sangrado. Este resultado puede presentarse incluso cuando la aspirina se suspende una semana o más, previa al evento obstétrico²⁶.

JUSTIFICACIÓN

El uso profiláctico de aspirina se ha propuesto para prevención de preeclampsia en pacientes embarazadas con factores de riesgo. Diversos estudios en pacientes no gestantes, en donde se indica aspirina como medida preventiva de eventos cardiovasculares, han reportado un incremento en el riesgo de sangrado. Sin embargo, en la actualidad no hay estudios concluyentes para determinar el riesgo de sangrado en la paciente obstétrica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia y la hemorragia obstétrica constituyen actualmente dos de las principales patologías de morbilidad materna. El uso de aspirina para la prevención de preeclampsia conlleva un gran reto, ya que se debe seleccionar de forma idónea a la paciente candidata para recibir este tratamiento, y a la vez minimizar el riesgo potencial de hemorragia obstétrica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la profilaxis con aspirina para preeclampsia respecto al sangrado durante el evento obstétrico?

HIPÓTESIS

El uso de aspirina profiláctica aumenta el riesgo de sangrado durante el evento obstétrico.

HIPÓTESIS NULA

El uso de aspirina profiláctica no aumenta el riesgo de sangrado durante el evento obstétrico.

OBJETIVO GENERAL

Relacionar el uso de aspirina profiláctica para preeclampsia con el sangrado presentado durante la resolución obstétrica vía vaginal y abdominal en el Hospital Ángeles México en el periodo comprendido entre Abril del 2020 a Enero del 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

- DISEÑO DEL ESTUDIO

Casos y controles

- Por la imposición o no de una maniobra por el investigador

Observacional

- Por el seguimiento del investigador a través del tiempo

Transversal

- Por la direccionalidad en la recolección de datos del investigador

Retrospectivo

- Por la búsqueda de asociación o no entre 2 variables por el investigador

Descriptivo

Se realizó una revisión de 110 expedientes clínicos aleatorizados de pacientes que tuvieron nacimientos en el periodo de Abril del 2020 a Enero del 2021 en el Hospital Ángeles México.

Para el análisis estadístico se realizó una base de datos en Numbers 2021, estableciendo medias, desviación estándar, rango intercuantil y porcentajes, con apoyo del programa SPSS Statistic.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La selección de la muestra será probabilística, por disponibilidad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron a pacientes embarazadas que acudieron al Hospital Ángeles México en el periodo de Abril del 2020 a Enero del 2021 para resolución del Embarazo (vía vaginal o vía abdominal).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con preeclampsia.
- Pacientes con uso de heparina de bajo peso molecular
- Pacientes con uso de inhibidores de recaptura de serotonina

VARIABLES

EDAD

Definición operacional: Periodo de tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Escala de medición: años

INDICE DE MASA CORPORAL

Definición operacional: Relación entre el peso con la talla al cuadrado

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Escala de medición: kg/m²

TABAQUISMO

Definición operacional: consumo de cigarrillos durante 3 meses previo al embarazo

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Medición: si/no

ETILISMO

Definición operacional: consumo de alcohol de al menos una copa durante la gestación

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Medición: si/no

USO DE ASPIRINA

Definición operacional: consumo de aspirina como profilaxis para preeclampsia durante el embarazo

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Medición: si/no

PERDIDA HEMÁTICA

Definición operacional: Cantidad de sangrado durante el evento obstétrico

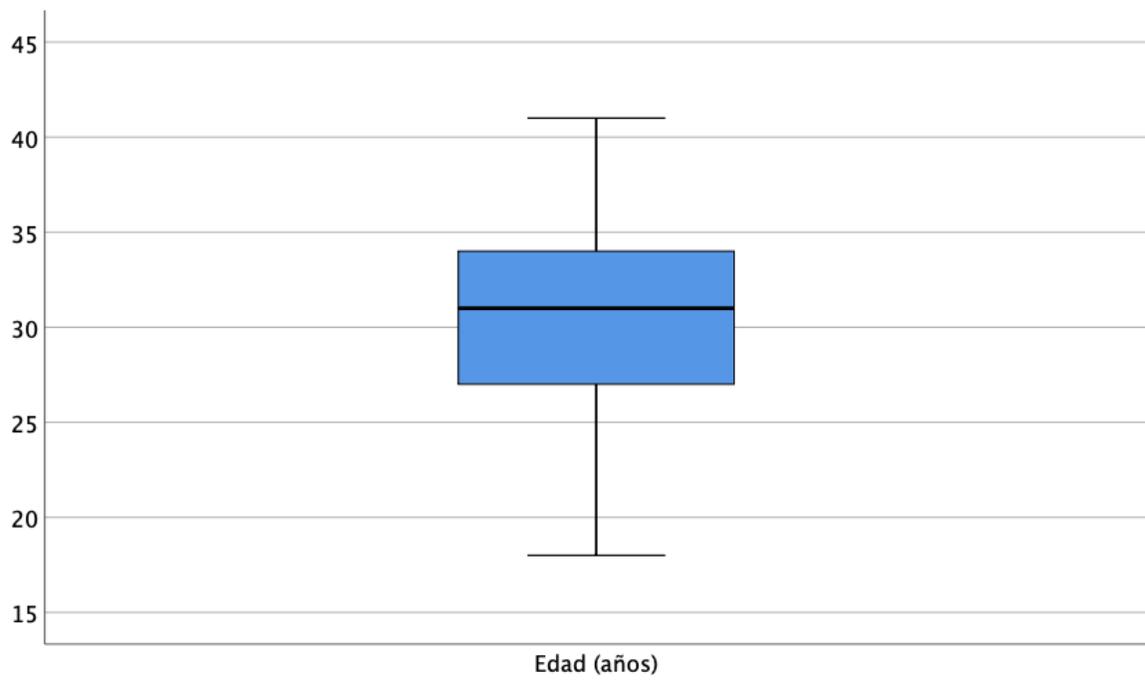
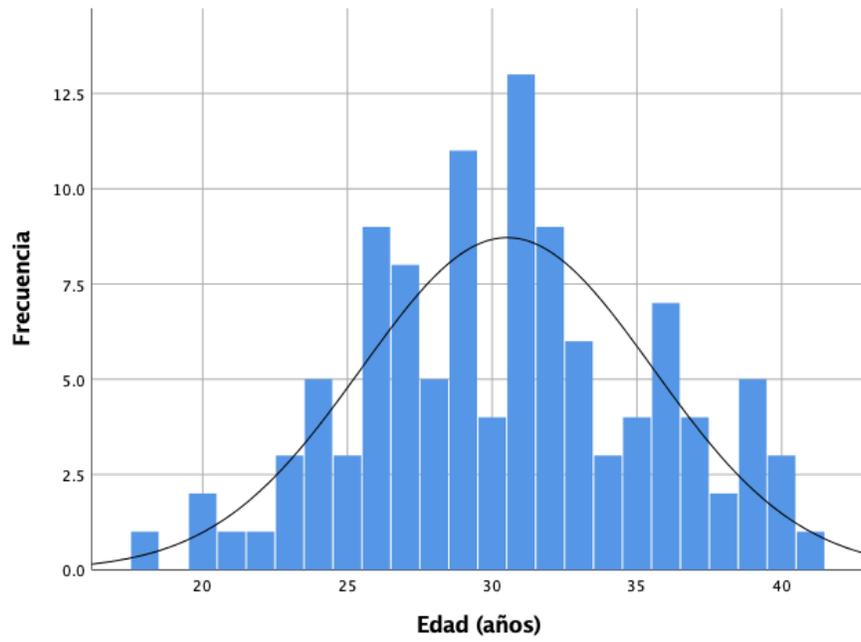
Tipo de variable: Cuantitativa discreta

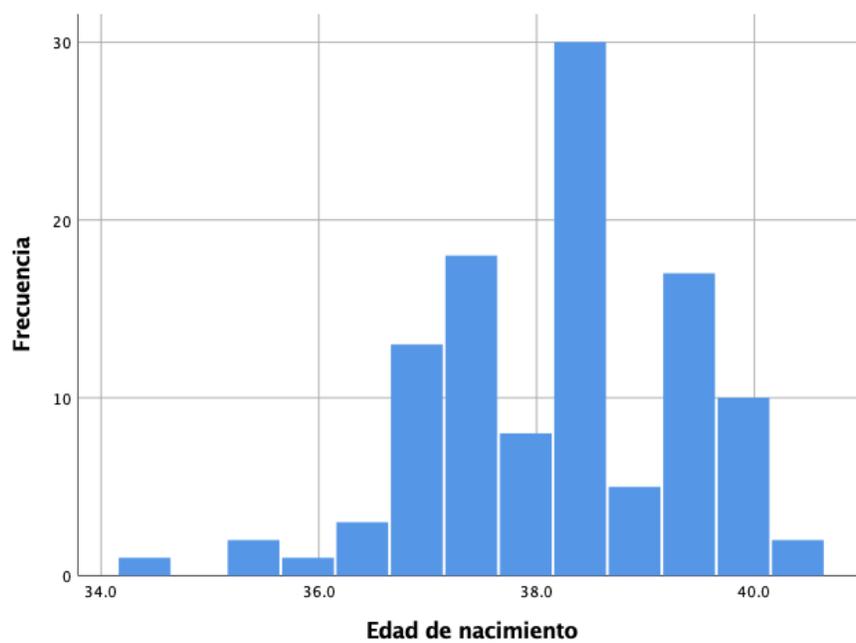
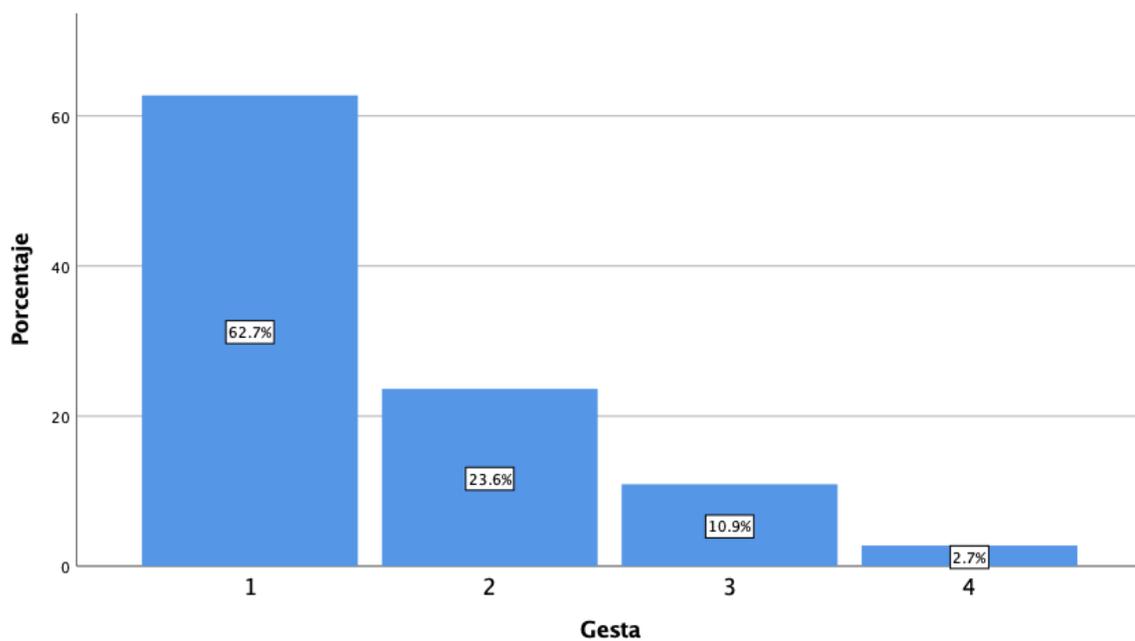
Escala de medición: Mililitros

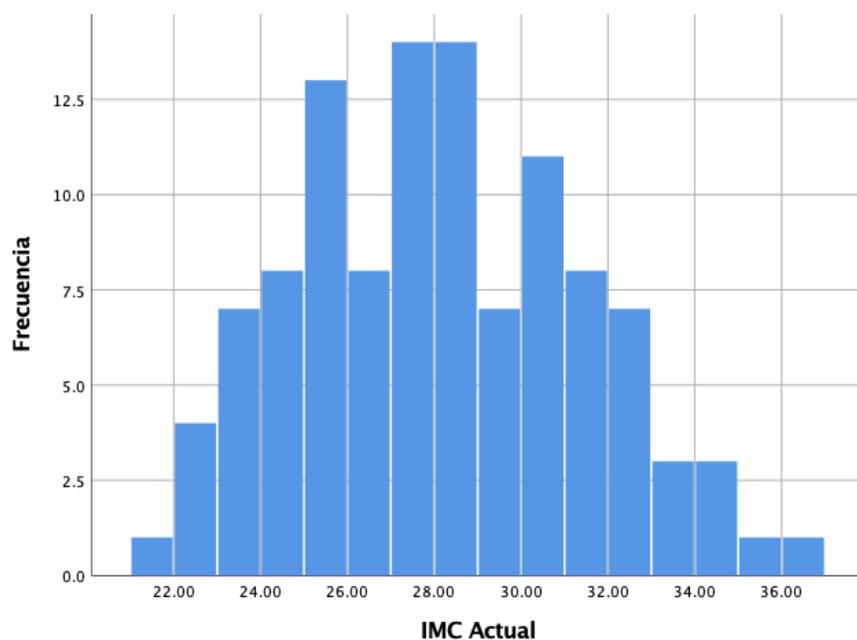
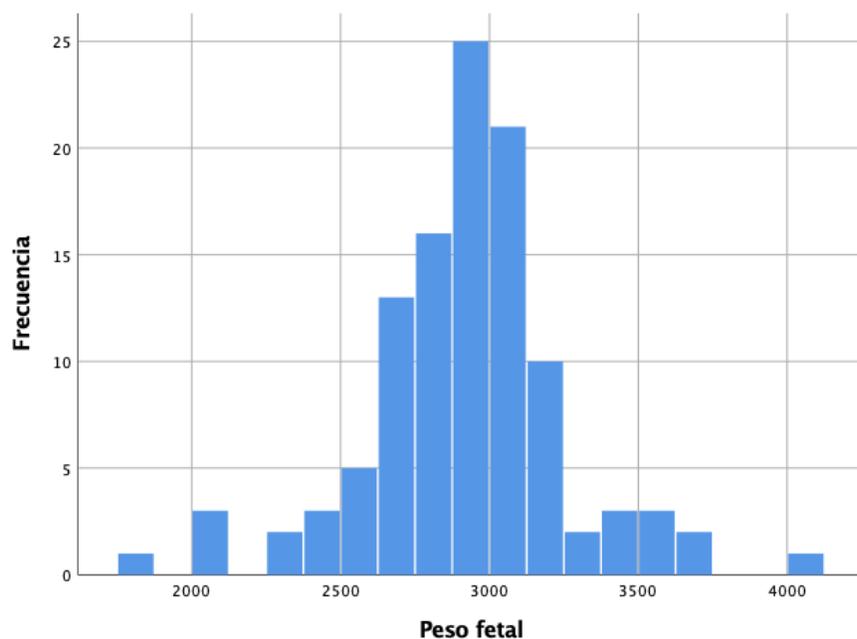
RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 110 pacientes femeninos con embarazo de término durante el periodo de abril del 2020 a enero de 2021 en el Hospital Ángeles México para evaluar la asociación del uso de aspirina y el sangrado obstétrico.

El promedio de edad observado fue de 30.5 años (DE 5.0) con un valor mínimo y máximo de 18 y 41 años de edad, respectivamente; el 23.6% (n=26) se catalogó como edad materna avanzada, la cual se definió con criterios de la Guía de Práctica Clínica siendo igual o mayor de 35 años de edad. Se registró que en el 62.7% (n=69) se trataba de la primera gesta; 23.6% (n=26) de la segunda; 10.9% (n= 12) de la tercera; y 2.7% (n=3) de la cuarta. El promedio de edad del nacimiento fue de 38.2 semanas de gestación (DE 1.2), con un valor mínimo y máximo de 34.4 y 38.3 semanas, respectivamente. En relación al peso fetal se observó un promedio de 2,923.32 gramos (DE 338.4), con un valor mínimo y máximo de 1,790 gramos y 4,020 gramos, respectivamente. Se observó un IMC promedio previo al embarazo de 24.6 kg/m² (DE 3.3), con un valor mínimo y máximo de 17.7 kg/m² y 35.7 kg/m². En cambio, el IMC promedio al momento del nacimiento fue de 28.0 kg/m² (DE 3.3), con un valor mínimo y máximo de 21.4 kg/m² y 36.5 kg/m²; con una diferencia de peso promedio estimado de 9 kg. A continuación, se muestran las gráficas de distribución y frecuencia.

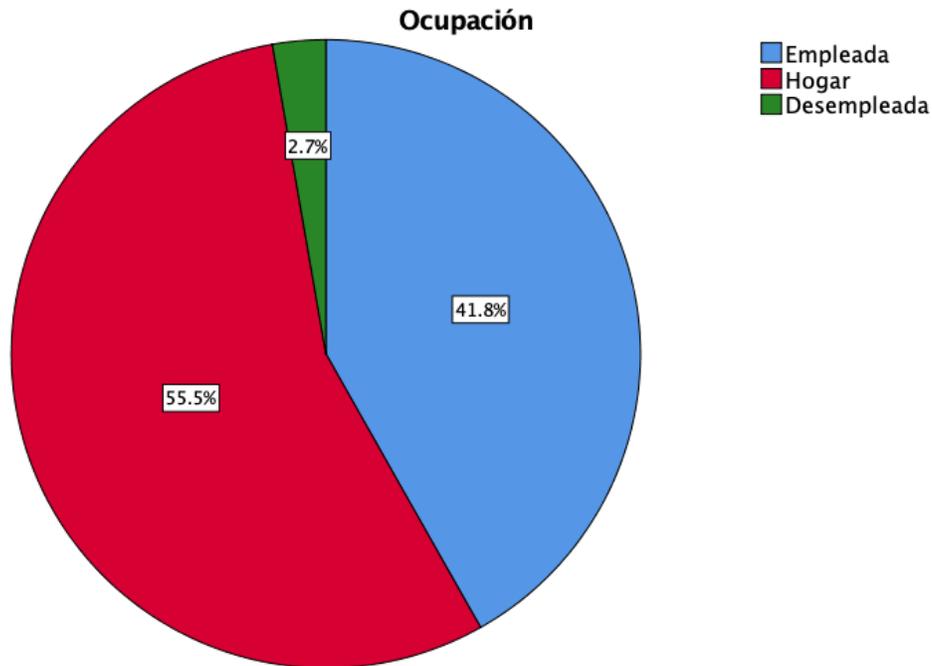




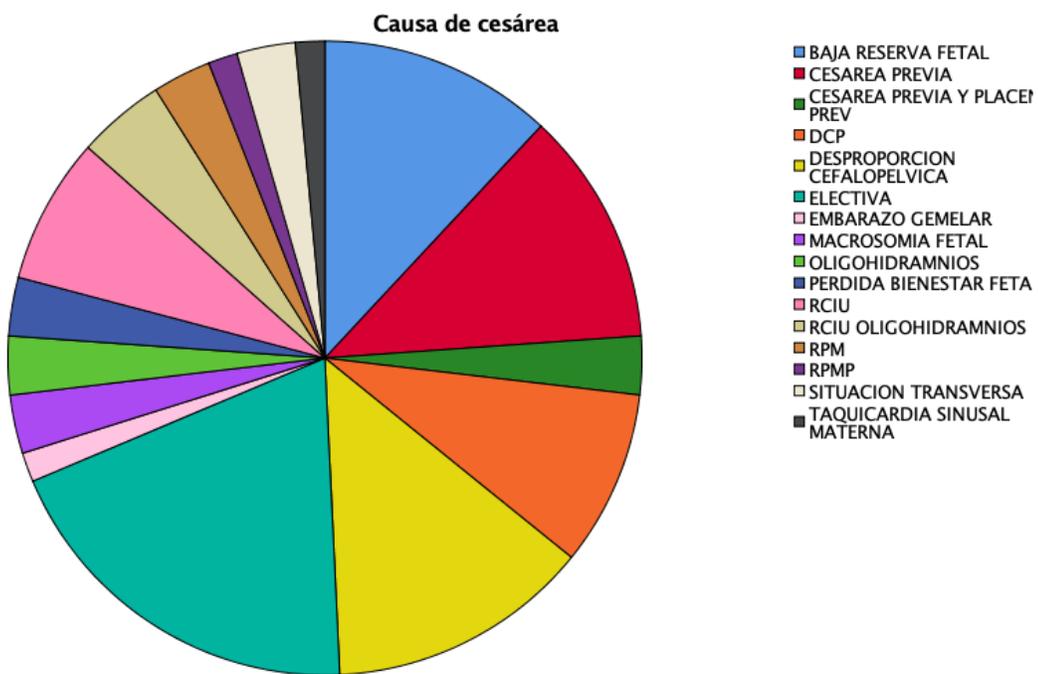
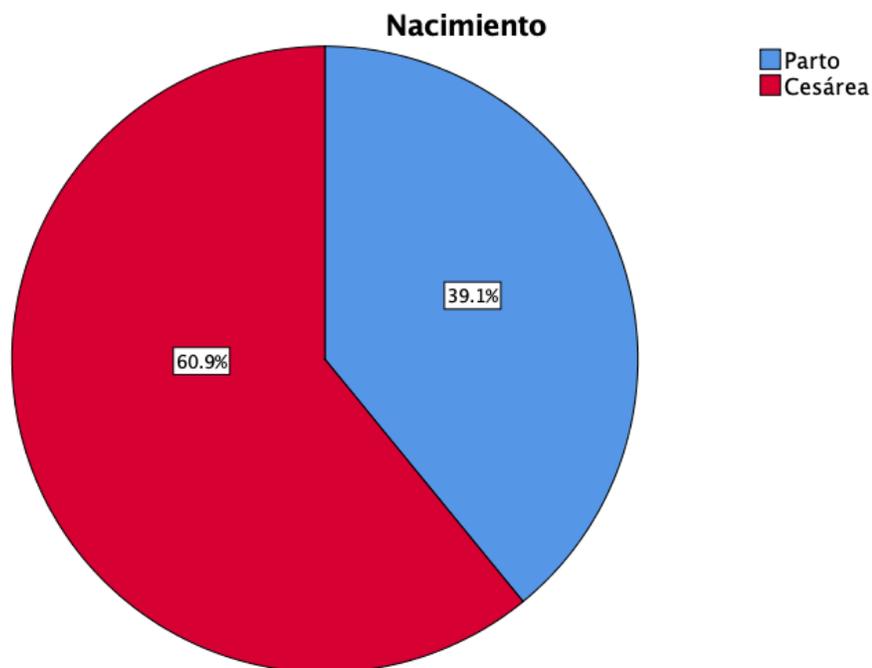


Del total de mujeres, el 41.8% (n= 46) se reportó como empleada, 55.5% (n= 61) como ama de casa y 2.7% (n=3) como desempleada. El 4.5% (n= 5) contaba con antecedente de tabaquismo, 2.7% (n=3) de consumo de alcohol y el 11.8% (n=13) refería el antecedente de cesárea previa. Se

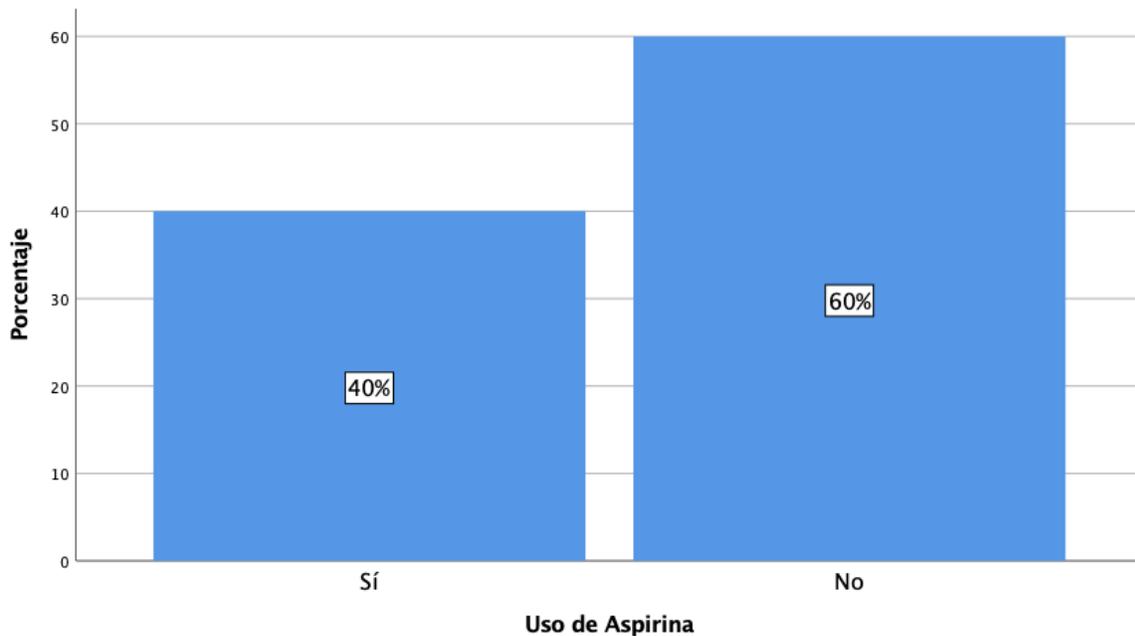
emplearon técnicas de reproducción asistida en 2.7% (n= 3) de las pacientes para el embarazo actual y solo se observó un embarazo múltiple (0.9%).



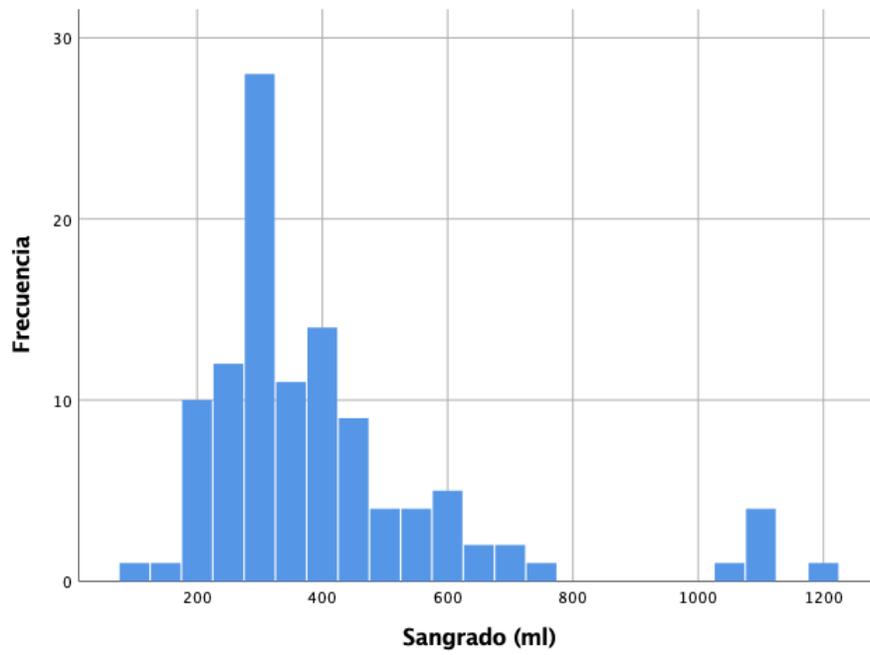
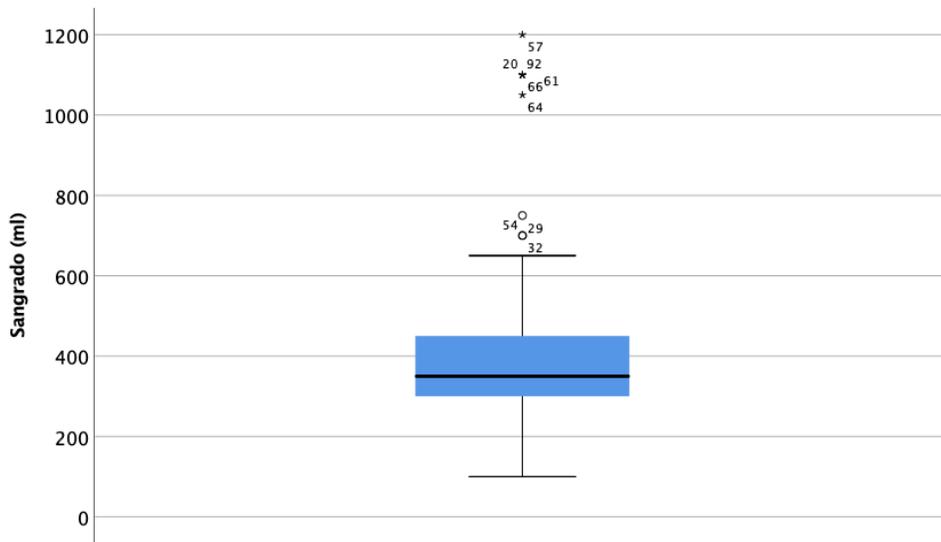
Durante el embarazo se observó que el 5.5% (n= 6) presentó diabetes gestacional, el 1.8% (n= 2) placenta previa y ningún caso de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI). El 39.1% (n= 43) de nacimientos fue por medio de parto, mientras que el 60.9% (n= 67) fue mediante cesárea; siendo la principal causa la electiva con 19.4% (n=13) seguido de desproporción cefalopélvica en el 13.4% (n=9). Dentro de los partos, se requirió instrumentación en el 7% (n=3). Se aplicó esquema de maduración pulmonar en el 34.5% (n=38) de los nacimientos.

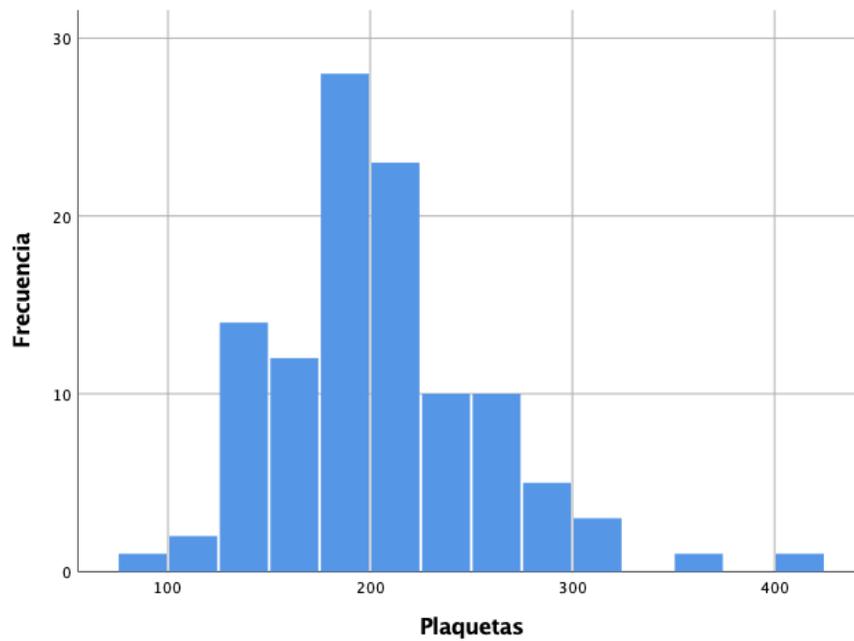
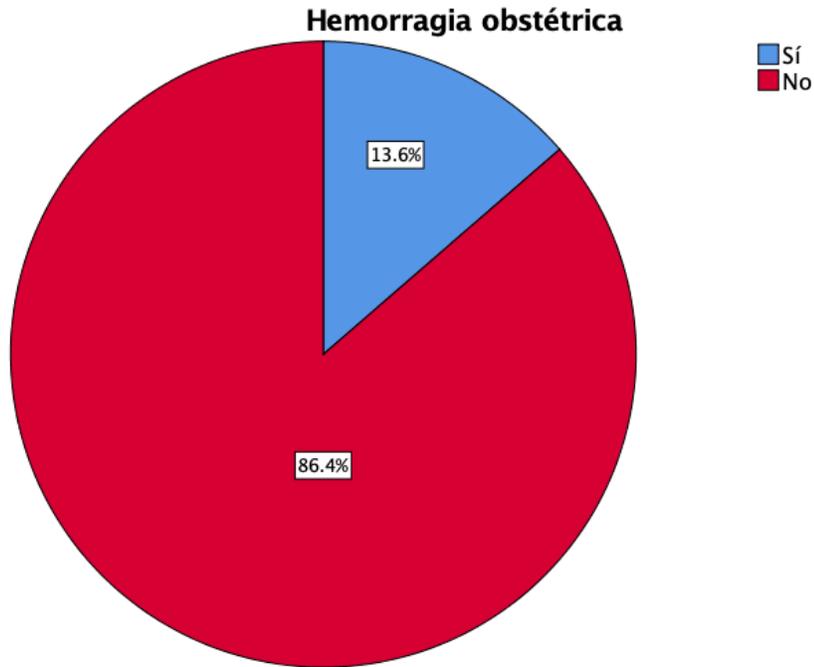


Se utilizó tratamiento profiláctico con Aspirina en el 40% (n= 44) de las pacientes embarazadas, con un promedio de inicio y suspensión de tratamiento a las 12.4 y 35 semanas de gestación, respectivamente.



En relación a las variables de sangrado obstétrico, se registró un promedio de sangrado de 404.1 ml (DE 212.4), con un valor mínimo y máximo de 100 ml y 1,200 ml, respectivamente. El 13.6% (n= 15) presentó hemorragia obstétrica (parto >500ml, cesárea >1000ml), de los cuales 7 (6.4%) se catalogó como intraparto y 8 (7.3%) postparto. Solo una paciente (0.9%) presentó hematoma postparto. El promedio de cuenta plaquetaria previa al parto fue de 202.85 por microlitro (DE 52.6) con un valor mínimo y máximo de 97 por microlitro y 400 por microlitro, respectivamente.





En las siguientes tablas se muestra la comparación de sangrado obstétrico y plaquetas previas al parto en diferentes grupos de comparación, entre los que se incluye el uso de Aspirina profiláctica. Se puede observar que existe un incremento en el promedio de sangrado asociado a diabetes

gestacional (198ml, IC95% 25 – 372) y al uso de aspirina (197.7 ml, IC95% 125 – 271). En relación con las plaquetas, no se observó dicha asociación.

Tabla de comparación de sangrado obstétrico

Grupo	n	Media (ml) (DE)	Diferencia IC95%	Valor p^a
Edad materna avanzada	26	485.4 (301)	106.5 (-19 – 232)	0.13
Edad normal	84	378.9 (171)		
Tabaquismo	5	450 (141)	48.1 (-145 – 241)	0.26
Sin tabaquismo	105	401.9 (215.5)		
Diabetes gestacional	6	591.7 (273)	198.4 (25 – 372)	0.02*
Sin diabetes gestacional	104	393.3 (205)		
Maduración pulmonar	38	458.4 (269)	83 (-13 – 179)	0.28

Sin maduración pulmonar	72	375.4 (171)		
Parto	43	416.7 (225)	20.7 (-62 – 103)	0.50
Cesárea	67	396 (205)		
Aspirina	44	533.7 (249)	197.7 (125 – 271)	0.001*
Sin Aspirina	66	325 (137)		

* $p < 0.05$; ^a Prueba de U de Mann-Whitney.

Tabla de comparación de número de plaquetas

Grupo	n	Media () (DE)	Diferencia IC95%	Valor p ^a
Edad materna avanzada	26	217.5 (66)	19.2 (-4 – 42)	0.13
Edad normal	84	198.3		

		(47)		
Tabaquismo	5	233.8		
		(40)	32.4	0.10
Sin tabaquismo	105	201.4	(-15 – 80)	
		(53)		
Diabetes gestacional	6	184.7		
		(273)	-19.2	0.58
Sin diabetes gestacional	104	203.9	(-63 – 25)	
		(53)		
Maduración pulmonar	38	204.8		
		(58)	3	0.76
Sin maduración pulmonar	72	201.8	(-18 – 24)	
		(50)		
Parto	43	196.6		
		(59)	-10.3	0.07
Cesárea	67	206.9	(-31 – 10)	
		(48)		
Aspirina	44	207.2	7.3	0.61
		(60)	(-13 – 28)	

Sin Aspirina	66	199.9 (48)
--------------	----	---------------

***p<0.05; ^a Prueba de U de Mann-Whitney.**

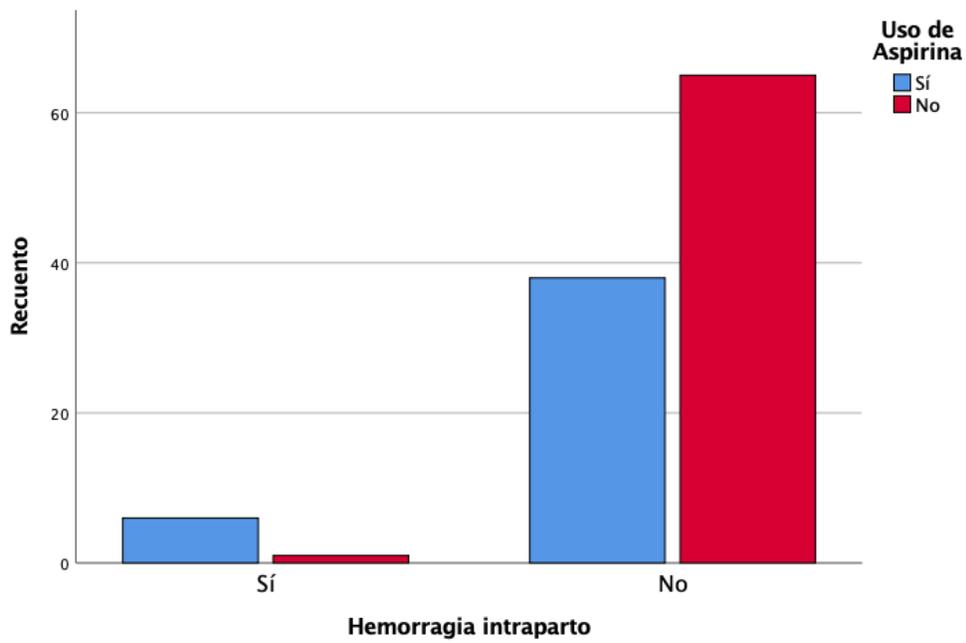
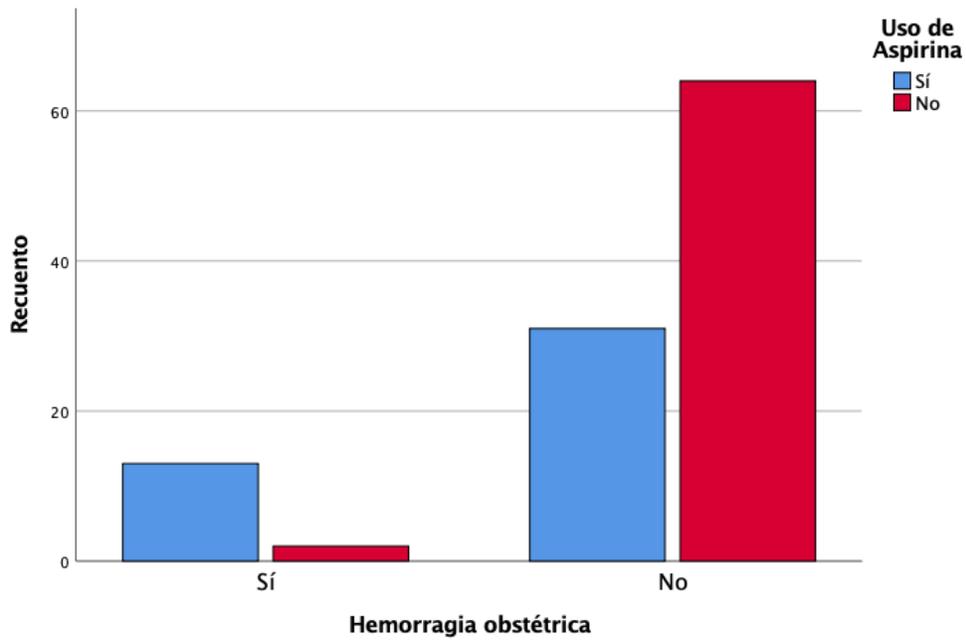
A continuación se muestran las tablas de proporción de variables de hemorragia obstétrica y uso de Aspirina. No se observó diferencia significativa en el uso de aspirina entre los diferentes factores de riesgo de hemorragia obstétrica. Sin embargo, al evaluar el riesgo de hemorragia se observó un incremento significativo con hemorragia obstétrica, intraparto y postparto, con un OR de 13.4, 10.2 y 12.3, respectivamente.

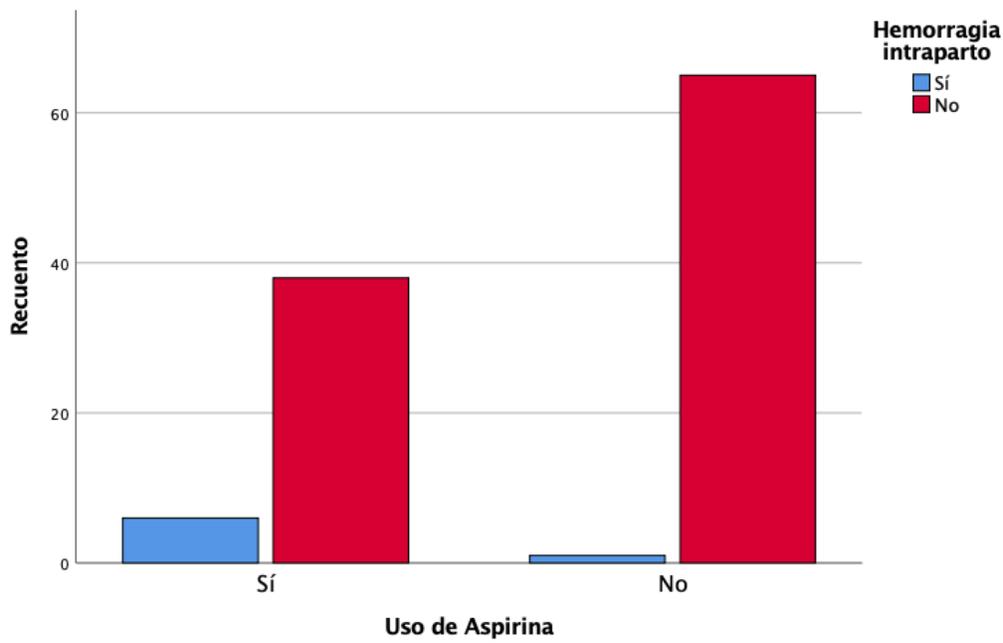
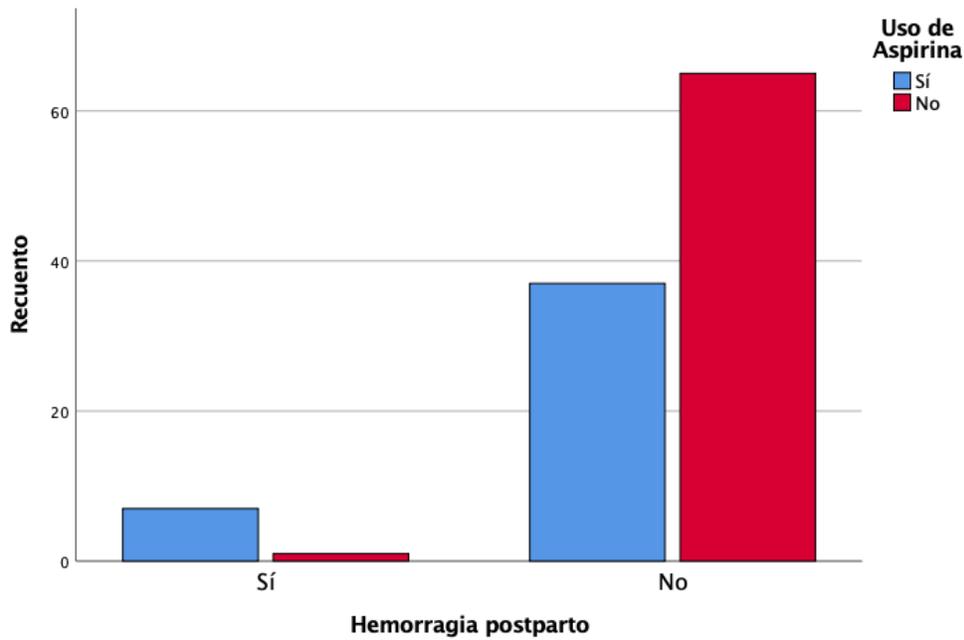
Tabla de comparación de proporción de uso de Aspirina

Grupo	Aspirina n = 44 n (%)	Sin Aspirina n = 66 n (%)	OR IC95%	Valor p
Edad materna avanzada	14 (31.8)	12 (18.2)	2.1 (0.86 – 5.1)	0.10 ^b
Tabaquismo	3 (6.8)	2 (3)	2.3 (0.4 – 14.6)	0.39 ^c

Diabetes gestacional	2 (4.5)	4 (6.1)	0.74 (0.13 – 4.2)	0.99 ^c
Maduración pulmonar	18 (40.9)	20 (30.3)	1.6 (0.72 – 3.5)	0.25 ^b
Parto	20 (45.5)	23 (34.8)	1.6 (0.71 – 3.4)	0.26 ^b
Hemorragia obstétrica	13 (29.5)	2 (3)	13.4 (2.9 – 63.2)	0.001 ^{*b}
Hemorragia intraparto	6 (13.6)	1 (1.5)	10.2 (1.2 – 88.5)	0.02 ^{*c}
Hemorragia postparto	7 (15.9)	1 (1.5)	12.3 (1.5 – 103.9)	0.007 ^{*c}

***p<0.05; ^b X² de Pearson, ^c Prueba exacta de Fisher.**



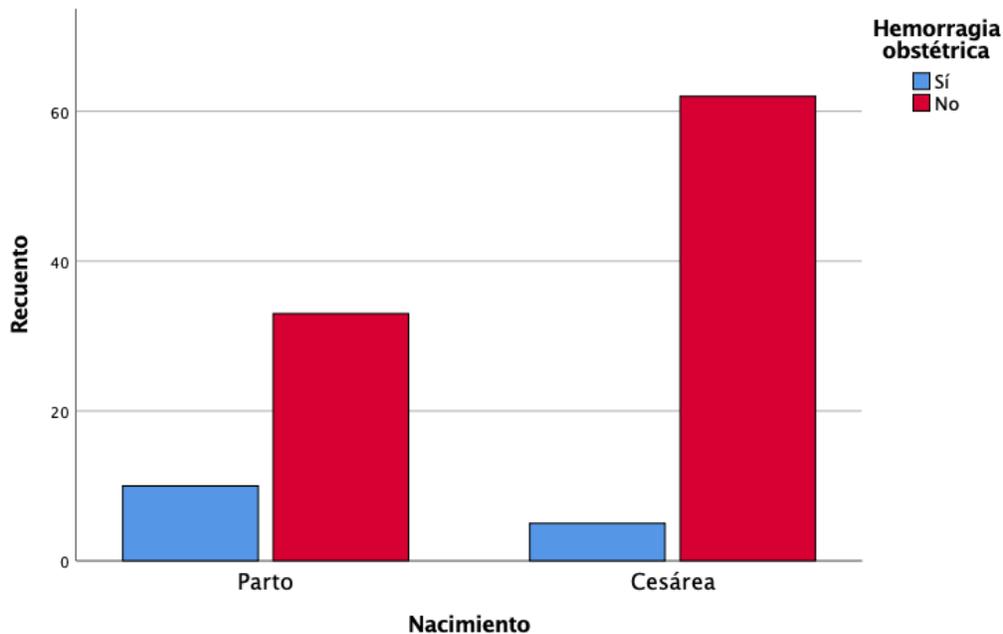


A continuación, se muestran distintas variables que pudieran fungir como factores de riesgo adicionales para hemorragia obstétrica. Se identificó con un mayor riesgo de hemorragia obstétrica

la realización de parto, con un OR de 3.76 en comparación con los pacientes a los que se les realizó cesárea.

Tabla de comparación de proporción de uso de Aspirina

Grupo	Hemorragia obstétrica n = 15 n (%)	Sin hemorragia n = 95 n (%)	OR IC95%	Valor p
Edad materna avanzada	4 (26.7)	22 (23.2)	1.2 (0.4 – 4.2)	0.75 ^c
Tabaquismo	2 (13.3)	3 (3.2)	4.7 (0.7 – 30.9)	0.14 ^c
Diabetes gestacional	2 (13.3)	4 (4.2)	3.5 (0.6 – 21.1)	0.19 ^b
Maduración pulmonar	7 (46.7)	31 (32.6)	1.8 (0.60 – 5.4)	0.28 ^b
Parto	10 (66.7)	33 (34.7)	3.76 (1.2 – 11.9)	0.02 ^{*b}
*p<0.05; ^b X² de Pearson, ^c Prueba exacta de Fisher.				



A continuación se muestra la tabla con el modelo de regresión que explica el riesgo de hemorragia obstétrica asociado a aspirina, ajustando por vía de resolución y diabetes gestacional.

Regresión logística multivariada para el riesgo de hemorragia obstétrica asociado al uso de Aspirina			
Variable	OR	IC (95%)	Valor p
Aspirina	14.76	2.9 a 76.4	0.001*
Parto	4.17	1.1 a 15.7	0.034*
Diabetes gestacional	10.85	0.84 a 140.1	0.07

Constante	0.01	0.002 a 0.07	0.001*
PsR ² = 0.27, p 0.001*; * $p < 0.05$			

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos con medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de los datos. Se realizó un análisis inferencial de comparación de medias utilizando la prueba t de Student para las variables con distribución normal y con pruebas no paramétricas (prueba de U de Mann-Whitney) para aquellas con distribución no normal. Se realizó un análisis de proporciones utilizando la prueba de X^2 de Pearson y para los casos en que se encontraron valores esperados por casilla < 5 observaciones se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para identificar el mejor modelo que explique el riesgo de hemorragia obstétrica asociado a uso de Aspirina profiláctica. Los resultados se resumieron como OR y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo, respectivamente. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico Stata/MP 16.0 y el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.0.

DISCUSIÓN

El uso de aspirina como profilaxis fue indicada al 40% de la población estudiada, en comparación con el promedio reportado en la literatura mundial (11). Una posible explicación de este hallazgo sería que al efectuar el presente estudio en un medio hospitalario privado las pacientes tienen mayor apego durante el control prenatal. Asimismo, durante el tamizaje de ultrasonido 11-14 se realiza medición de índice de pulsatilidad de arterias uterinas con presencia o no de factores de riesgo, lo cual conlleva al comenzar el tratamiento sin indicación estandarizada.

El inicio de tratamiento fue a las 12.4 semanas y la suspensión a las 35 semanas, a diferencia de la recomendación aportada por las guías internacionales de suspensión a las 36 semanas de gestación. De acuerdo a las definiciones de hemorragia obstétrica de 500 mililitros en resolución vía vaginal y de 1000 mililitros en resolución vía abdominal, en la población estudiada el 13.6% (15 pacientes) presentaron esta complicación, de las cuales el 6.4% (7 pacientes) ocurrió en el periodo intraparto y el 7.3% (8 pacientes) en el periodo postparto.

La pérdida hemática promedio, independiente a la vía de resolución, fue de 401 mililitros (DE 100 ml).

La diabetes gestacional se encontró en el 5.5% de las pacientes, siendo una condición conocida que aumenta el riesgo de sangrado durante el evento obstétrico, en este estudio se encontró una *p* estadísticamente significativa de 0.02 en los 6 casos que se obtuvieron, los cuales presentaron un promedio de sangrado de 591.7 mililitros, con un valor de 197.7 mililitros mayor al de la población general. Lo anterior constituye un factor de riesgo modificable que deberá ser abordado de forma correcta desde el diagnóstico para así prevenir este desenlace. La literatura estipula que el riesgo de sangrado en parto vaginal se incrementa a consecuencia de atonía uterina.

Se solicitó recuento plaquetario previo al parto en todas las pacientes, sin encontrarse asociación del sangrado con respecto a esta variable. El valor promedio fue de 202,850 plaquetas por microlitro con un valor mínimo de 97,000 por microlitro y máximo de 400,000 por microlitro.

En la proporción de hemorragia obstétrica y el uso de aspirina no hubo diferencia significativa en el uso de aspirina entre los diferentes factores de riesgo para hemorragia obstétrica. Al evaluar el riesgo de hemorragia se determinó un incremento significativo con un OR de 13.4, con una p significativa de 0.001, lo cual podría explicarse debido a que un porcentaje considerable de las pacientes (40%) recibieron aspirina profiláctica y que en nuestro medio hospitalario no existe un método estandarizado para la cuantificación de pérdida hemática, siendo valorada de forma subjetiva en algunas ocasiones.

Considerando el momento en el que ocurre la hemorragia, no se determinaron diferencias significativas durante el periodo intraparto respecto al periodo postparto, con un OR de 10.2 y 12.3 respectivamente.

Se observó un mayor riesgo de hemorragia obstétrica durante la resolución de vía vaginal en comparación a la resolución vía abdominal, al contrario de lo reportado en la literatura, posiblemente por el punto de corte en el que se determina la hemorragia obstétrica, catalogada como 500 ml en parto y 1000 ml en cesárea.

En otro estudio, (26) el uso de aspirina profiláctica se había asociado a un incremento en el riesgo de hematoma, sin embargo en este estudio solo se encontró una paciente con este desenlace por lo que no fue estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES

El uso de profilaxis para preeclampsia con aspirina debe ser tomado con cautela, ya que no es un medicamento inocuo y se deben considerar los criterios establecidos para iniciar la profilaxis.

En este grupo de pacientes la profilaxis con aspirina fue del 40%, muy superior a lo reportado en la literatura global, constituyendo un factor que incrementa el riesgo del sangrado.

Las guías internacionales recomiendan la administración selectiva en aquellas pacientes con factores de riesgo y no de forma universal.

En reportes de pacientes no gestantes se ha asociado un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. Asimismo, existe solamente un estudio publicado en donde se observa un incremento del riesgo de sangrado y de hematoma postparto.

En este grupo de pacientes, existe un incremento en el promedio de sangrado asociado a diabetes gestacional y al uso de aspirina, ambos estadísticamente significativos.

Se desconoce hasta la actualidad el mecanismo fisiopatogénico por el cual la aspirina sea un factor riesgo que aumente el sangrado a pesar de suspender su consumo una semana previa a la resolución obstétrica. Sin embargo, estudios recientes han propuesto una hipótesis de cambios placentarios desde la tercera oleada de la placentación que pueda reflejarse a largo plazo. (26)

Se observó un mayor riesgo de hemorragia obstétrica durante la resolución de vía vaginal en comparación a la resolución vía abdominal, al contrario de lo reportado en la literatura, posiblemente por el punto de corte en el que se determina la hemorragia obstétrica, catalogada como 500 ml en parto y 1000 ml en cesárea.

De esta manera, se propone realizar un estudio prospectivo para estandarizar la medición del sangrado así como utilizar las diferentes guías de hemorragia utilizando factores hemodinámicos,

así como tener datos del índice de Pulsatilidad de la arteria uterina si es posible en los diferentes trimestres de gestación en las pacientes que tengan factores de riesgo para indicar a las pacientes que realmente necesiten profilaxis con aspirina.

REFERENCIAS

1. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Peritol* 2012;36:56-9
2. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377
3. Chambers JC Fusi L, Malik IS, Haskand DO, De Sweit M, Kooner JS, Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 285: 1607.12
4. Academia Nacional de Medicina, Causalidad y tendencia de la mortalidad perinatal hospitalaria en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1998-2002.
5. Mallampati D, Grobman W, Rouse DJ, Werner EF. Strategies for prescribing aspirin to prevent preeclampsia: a cost- effectiveness analysis. *Obstet Gynecol* 2019; 134:537-44
6. Ikeda Y, Shimida K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors; a randomized clinical trial. *JAMA* 2014
7. Duley L, Meher S, Hunter KE, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019.
8. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132:e44.
9. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.
10. Hauspurg A, Sutton EF, Catov JM, Caritis SN. Aspirin Effect on Adverse Pregnancy Outcomes Associated With Stage 1 Hypertension in a High-Risk Cohort. *Hypertension* 2018; 72:202.

11. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161:819.
12. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:121.
13. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; 30:260.
14. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:287.
15. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:1545.
16. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 341:c2207.
17. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia.
18. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145 Suppl 1:1.
19. Guía Mexicana de Práctica Clínica para Prevención Diagnóstico y Tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. IMSS - 020-08 p 28.

20. Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem* 2010; 56:361.
21. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2015; 122:904.
22. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119:778.
23. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:701.
24. Guías prácticas ISUOG: rol del ultrasonido en el cribado y seguimiento de preeclampsia; Dr. Edgardo C. Pianigiani 2019. 11-12.
25. Guía Mexicana de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Choque Hemorrágico en Obstetricia; Evidencias y Recomendaciones 2017.
26. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a swedish population-based cohort study. R Hastie, S. Tong, A Wikstrom. *AJOG* 2020
- 27 . American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin Number 183, October 2017: Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2017; 130:e168.