



Relación de ingesta de ácido acetilsalicílico en madres con factores de riesgo y peso bajo para la edad gestacional del recién nacido

Relationship of acetylsalicylic acid intake in mothers with risk factors and low weight for gestational age of newborns

María Fernanda Semería López,^{*,†} Regina Díaz Caneja Arenas,[§] Moisés Gerardo del Hoyo,[¶] Mario Enrique Rendón Macías,^{||} Horacio Silva Ramírez,[§] Isabel Bernárdez Zapata,[§] Jimena Reyes Hernández[‡]

Citar como: Semería LMF, Díaz CAR, del Hoyo MG, Rendón MME, Silva RH, Bernárdez ZI et al. Relación de ingesta de ácido acetilsalicílico en madres con factores de riesgo y peso bajo para la edad gestacional del recién nacido. Acta Med GA. 2023; 21 (4): 328-332. <https://dx.doi.org/10.35366/112641>

Resumen

Introducción: con el propósito de establecer si administrar ácido acetilsalicílico (AAS) en mujeres gestantes con factores de riesgo para preeclampsia impacta en la prevención de peso bajo al nacer de su hijo, analizamos dos cohortes retrospectivas de binomios madre-hijo, una con indicación de ingesta de AAS (100 mg C/24 h) y un grupo control sin manejo. Se revisó el peso al nacer de los neonatos y se estableció la condición de peso para su edad gestacional (bajo < percentil 10). Se estableció el riesgo por razones de momio ajustado a variables confusoras. **Resultados:** se incluyeron 131 neonatos hijos de madres que recibieron AAS de los cuales 73 tuvieron bajo peso (55.7%, IC 95% 46.8-64.4%) y 277 controles con 125 neonatos de bajo peso (45.1%, IC 95% 39.2-51.2%). La exposición fetal a AAS incrementó el riesgo de bajo peso al nacer 1.7 veces más (IC 95% 1.1-2.88), ajustado por sexo, edad gestacional, edad materna, presencia de preeclampsia o hipertensión materna. **Conclusión:** nuestros datos señalan que la administración de AAS en madres con riesgo de preeclampsia pudiera tener un efecto negativo sobre el crecimiento fetal.

Palabras clave: aspirina, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia.

Abstract

Introduction: in order to establish whether administering acetylsalicylic acid (ASA) in pregnant women with risk factors for preeclampsia impacts the prevention of low birth weight in their child, we analyzed two retrospective cohorts of mother-child data, one with an indication of ASA intake (100 mg C/24 h) and a control group without management. The birth weight of the newborns was reviewed, and their weight-for-gestational-age status (low < 10th percentile) was established. The risk was established by odds ratios adjusted for confounding variables. **Results:** 131 neonates born to mothers who received ASA were included, of whom 73 were low birth weight (55.7%, 95% CI 46.8-64.4%) and 277 controls with 125 low birth weight neonates (45.1%, 95% CI 39.2-51.2%). Fetal exposure to ASA increased the risk of low birth weight 1.7 times (95% CI 1.1-2.88), adjusted for sex, gestational age, maternal age, presence of preeclampsia, and/or maternal hypertension. **Conclusion:** our data indicate that administering ASA in mothers at risk of preeclampsia could harm fetal growth.

Keywords: aspirin, fetal growth restriction, preeclampsia.

* ORCID: 0000-0003-2591-5904.

† Médico residente de Neonatología del Hospital Español de México. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. México.

§ Pediatra neonatólogo, adscrito a la División de Pediatría del Hospital Español de México. México.

¶ Pediatra neonatólogo, profesor del Curso de la Subespecialidad en Neonatología del Hospital Español de México. México.

|| Pediatra, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Panamericana. México.

Correspondencia:

María Fernanda Semería López
Correo electrónico: fernandasemeria@gmail.com

Aceptado: 13-02-2023.

www.medigraphic.com/actamedica



INTRODUCCIÓN

La preeclampsia se define como la elevación de la presión arterial sistólica (> 140 mmHg) o diastólica (> 90 mmHg) después de la semana 20 de gestación, junto con la presencia de proteinuria (> 300 mg/dL), y es la causa frecuente de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) durante el embarazo.¹ La RCIU se define como un crecimiento ponderal fetal por debajo del potencial genético (< percentil 3) acompañado de alteraciones en el flujo placentario, uterino o fetal demostrado por ultrasonido Doppler, secundario a causa placentaria, materna o malformación fetal.^{2,3} Su presencia se ha relacionado con alto riesgo de complicaciones postnatales como: las relacionadas con la prematurez como la hemorragia intraventricular, alteración de la maduración de las células tipo II del epitelio alveolar, broncodisplasia, enterocolitis necrosante, riesgo de sepsis y de muerte.³

Aunque la fisiopatología de la preeclampsia no es totalmente comprendida, existe evidencia de un fenómeno de vasoconstricción persistente y disminución de la perfusión de la placenta inducida por el tromboxano A2.⁴ En un intento de prevenir esta condición, se ha recomendado la administración del ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas en toda gestante con riesgo para desarrollar preeclampsia.⁴

Entre los factores de riesgo más relacionados con el desarrollo de preeclampsia se encuentran: la hipertensión pregestacional, obesidad, problemas cardiovasculares, nuliparidad, embarazo gemelar, edad materna en extremos (< 18 o > 40 años), enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune, enfermedad vascular, diabetes mellitus, intervalo del embarazo prolongado, fertilización *in vitro*, nivel elevado de plomo en la sangre, trastorno de estrés postraumático, entre otros.^{2,5}

Diversos estudios han sugerido el inicio de AAS a bajas dosis a partir del diagnóstico de la gestación y preferiblemente antes de las 16 semanas de gestación, ya que es el momento en el que se implanta la placenta. El tratamiento se culmina al finalizar la gestación.¹ Aunque no se ha establecido una dosis ideal, diversos estudios sugieren administrar el AAS a dosis única de 80 a 160 miligramos diarios.^{1,4,6}

En un estudio previo,⁵ la administración profiláctica de AAS antes de las 20 semanas de gestación disminuyó la tasa de preeclampsia, partos prematuros y mejoró el peso de los neonatos.⁵ En un estudio realizado en Australia,⁶ se describió una reducción de 17 a 2% de preeclampsia temprana en mujeres que tomaron AAS y de 41 a 10% para la de inicio tardío, más interesante fue su observación en una reducción del porcentaje de RCIU 29 a 5% y partos prematuros de 127 a 10%.⁶

Aunque la recomendación del uso de AAS en madres con riesgo de preeclampsia ha sido aceptada desde 1979,⁶ su indicación no ha sido adoptada por diferentes grupos

de ginecobstetras. Por esta razón, en este estudio analizamos el impacto de su administración en nuestro centro comparando las pacientes que lo recibieron con las que no, con el objetivo de establecer su efecto en la tasa de nacimientos pretérmino y neonatos con RCIU.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar. Una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de un hospital privado de atención de dos y tres niveles.

Metodología. Estudio de dos cohortes retrospectivas de binomios madre-hijo de mujeres gestantes con antecedentes de riesgo de preeclampsia o hipertensión arterial sistémica durante su gestación, en una con mujeres bajo tratamiento profiláctico con AAS y otra sin este tratamiento. El efecto esperado fue reducir el riesgo de productos de bajo peso para la edad gestacional al nacer. La decisión de la profilaxis fue a consideración de su médico ginecologista tratante.

Participantes. Incluimos en el estudio sólo los binomios en donde el producto nació vivo, atendido en la UCIN, con evaluación de su crecimiento por somatometría de peso y talla, y confirmación de su edad gestacional por fecha de última menstruación materna y evaluación clínica de Capurro. Se incluyeron tanto a neonatos únicos como gemelares.

El muestreo fue por conveniencia, no probabilístico de casos consecutivos durante el periodo del 1 de enero del 2020 al 31 diciembre del 2021.

Mediciones. De las madres se obtuvo la edad, los antecedentes de riesgo (preeclampsia, hipertensión arterial y otras enfermedades), así como la administración de ácido acetilsalicílico (100 mg desde la confirmación del embarazo hasta el término del mismo). La información fue obtenida del expediente clínico.

De los neonatos se determinó su condición de crecimiento ponderal a través del peso al nacimiento medido con báscula electrónica de la incubadora (OHMEDA medical, Giraffe incubator). La condición del peso se analizó con las curvas de crecimiento ponderal de Jurado-García.⁷ El bajo peso al nacimiento se encontró por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y sexo.

Análisis estadístico. Los datos cualitativos fueron resumidos en frecuencias simples y relativas en porcentaje, para los cuantitativos en medias con sus desviaciones típicas o en mediana con sus cuartiles (C1-3) y valores mínimos y máximos según su distribución, determinada por prueba de Shapiro-Wilk. Se compararon los antecedentes entre madres que recibieron o no AAS y en los neonatos según el antecedente materno de la administración de AAS. Para la comparación se utilizó la prueba de χ^2 de máxima vero-

similitud en las variables cualitativas y prueba t de Student independiente o U de Mann-Whitney para las cuantitativas según su distribución. Para determinar el efecto de la administración del AAS sobre el peso normal o bajo al nacer se realizó un análisis de regresión logística binaria, primero cruda para cada factor y luego ajustada por las variables consideradas en un modelo total de todos los factores confusores para la administración de AAS. Para cada factor se obtuvo su razón de momios (OR) con su intervalo de confianza al 95%, la significancia se analizó con prueba de Wald. Se consideró un nivel de significancia estadística con un valor de $p < 0.05$. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS v24[®].

RESULTADOS

En el periodo de revisión se colectaron un total de 408 neonatos hijos de 364 gestantes (*Tabla 1*). De las 364 madres, 112 (30.7%) recibieron profilaxis con AAS y el resto (252; 69.3%) sólo vigilancia. Como se muestra en la *Tabla 1*, la edad de las madres que recibieron AAS fue en promedio dos años mayores. Aunque la presentación de preeclampsia fue menor en el grupo manejado con AAS

(2.5 contra 5%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La presencia de hipertensión se encontró en alrededor de 15% de las madres sin diferencias entre los grupos. Tampoco observamos diferencias entre estos grupos con respecto al número de productos del embarazo y la vía de resolución.

En relación con los neonatos (*Tabla 2*), 131 (32.1%) de los 408 neonatos fueron hijos de madres tratadas con AAS. No se encontró diferencia en sus semanas de gestación al nacimiento ni su sexo. Para el peso al nacimiento, encontramos incremento de 10% (IC 95%: 0.3 a 20.9%) de neonatos con bajo peso en los hijos de madres con manejo con AAS ($p = 0.046$).

Como se muestra en la *Tabla 2*, el manejo con AAS en las madres en este estudio incrementó el riesgo de peso bajo para la edad gestacional al nacer en 53% (IC 95%: 0.7 a 230% más) en el análisis crudo y no se modificó al ajustarse por edad de la gestante, número de productos, presencia de preeclampsia, hipertensión materna y sexo del menor. El riesgo obtenido ajustado mostró un incremento de 77% para bajo peso al nacer.

Como resultado secundario, se confirmó que la presencia de preeclampsia en la madre o hipertensión arterial

Tabla 1: Características de la madre y sus hijos según la administración de ácido acetilsalicílico a la madre.

| | Recibió AAS n (%) | No recibió AAS n (%) | p |
|---|----------------------|-------------------------|--------------------|
| Datos maternos (N = 364) | 112 (30.7) | 252 (69.3) | |
| Edad [años], media \pm DE | 36.8 \pm 4.7 | 34.7 \pm 4.8 | 0.00015* |
| Presencia de preeclampsia | 7 (6.3) | 13 (5.1) | 0.67 [‡] |
| Presencia de HTA en la gestación | 16 (14.3) | 39 (15.4) | 0.78 [‡] |
| Productos | | | 0.59 [‡] |
| Único | 96 (85.7) | 228 (90.5) | |
| Dos | 14 (12.5) | 23 (9.1) | |
| Tres | 2 (1.8) | 1 (0.4) | |
| Vía resolución | | | 0.26 [‡] |
| Cesárea | 107 (95.5) | 233 (92.5) | |
| Parto | 5 (4.5) | 19 (7.5) | |
| Datos de neonatos (N = 408) | 131 (32.1) | 277 (67.9) | |
| Edad gestacional al nacimiento | | | |
| Semanas días, mediana [mín.-C1-C3-máx.] | 35 1 [24-34-37-41] | 35 4 [25-33-36-40] | 0.057 [§] |
| Sexo | | | 0.79 [‡] |
| Masculino | 73 (55.7) | 151 (54.5) | |
| Femenino | 58 (44.3) | 126 (45.5) | |
| Peso para edad gestacional | | | 0.046 [‡] |
| Bajo | 73 (55.7) | 125 (45.1) | |
| Adecuado | 58 (44.3) | 152 (54.9) | |

* Prueba t de Student. [‡] χ^2 de máxima verosimilitud. [§] Prueba U de Mann-Whitney.
AAS = ácido acetilsalicílico. HTA = hipertensión arterial.

Tabla 2: Asociación de administración de ácido acetilsalicílico con el peso bajo al nacer, análisis bivariado y multivariable.

| Variable | Bivariado | | | Multivariable | | |
|------------------|-----------|------------|-------|---------------|------------------|--------------|
| | OR | IC 95% | p | OR | IC 95% | p |
| AAS | 1.53 | 1.007-2.3 | 0.046 | 1.77 | 1.1-2.88 | 0.02 |
| Edad de la madre | 1.004 | 0.96-1.04 | 0.039 | 0.97 | 0.92-1.01 | 0.22 |
| Preeclampsia | 3.6 | 1.29-10.03 | 0.014 | 3.83 | 1.22-12 | 0.02 |
| HTA emb | 2.46 | 1.42-4.24 | 0.001 | 2.87 | 1.5- 5.5 | 0.002 |
| SEG | 0.9 | 0.84-0.97 | 0.006 | 0.91 | 0.88-0.99 | 0.039 |
| Gemelar | | | | | | |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Dos | 1.39 | 0.7-2.75 | 0.34 | 0.99 | 0.47-2.09 | 0.99 |
| Tres | 0.59 | 0.05-6.57 | 0.67 | 0.31 | 0.02-4.05 | 0.37 |
| Sexo del neonato | | | | | | |
| Masculino | 0.75 | 0.5-1.11 | 0.15 | 9.79 | 0.51-1.24 | 0.32 |

AAS = ácido acetilsalicílico. OR = razón de momios. IC 95% = intervalo de confianza del 95%. HTA emb = hipertensión arterial en la gestación. SEG = semanas de edad gestacional.

sistémica fueron factores de riesgo para un producto de bajo peso al nacimiento. Por otro lado, también se evidenció que, a medida que aumentó la gestación, el riesgo de peso bajo para la edad gestacional se redujo.

DISCUSIÓN

Ensayos clínicos previos han mostrado un efecto profiláctico en la reducción de neonatos de bajo peso al nacer en madres con preeclampsia tratadas con AAS.¹ En particular, el efecto parece ser más evidente si éste se administra durante el primer trimestre de gestación.⁶ Por otro lado, el uso generalizado a toda mujer embarazada con riesgo de preeclampsia aún es controversial.⁸ En este estudio, revisamos el impacto de la administración de AAS en nuestro hospital en la prevención de preeclampsia en mujeres y, sobre todo, la reducción de neonatos con bajo peso al nacer. Como no es una conducta adoptada por todos nuestros ginecobstetras, el primer hallazgo interesante fue observar que la indicación del mismo aún es a criterio personal. Algunos ginecobstetras lo indicaron en mujeres con solo el antecedente de preeclampsia o hipertensión previa, otros por embarazo múltiple, otros ante datos iniciales de preeclampsia y algunos por la edad de la madre. Por lo anterior, el efecto esperado sobre los neonatos no fue evidente, incluso nuestros datos mostraron un incremento en el riesgo de peso bajo para la edad gestacional al nacer en 53% (IC 95%: 0.7 a 230% más).

Como mencionamos previamente, diferentes estudios han comprobado que la ingesta de AAS en mujeres con

antecedentes de preeclampsia en otros embarazos o hipertensión arterial establecida reduce el riesgo de preeclampsia para la nueva gestación.³ Esta observación sí la encontramos en nuestras pacientes, donde la proporción fue de 2.5 contra 5% de las no usuarias de AAS, aunque la diferencia no alcanzó significatividad estadística. Una explicación sugerida para esto es el efecto del AAS sobre la angiogénesis al inhibir la producción de tirosina-quinasa 1.⁴ En particular, se ha encontrado que el factor de crecimiento placentario (PIGF) eleva el riesgo de preeclampsia. Encontrarlo en niveles bajos al inicio del embarazo eleva su riesgo y, en este caso, el AAS ayuda particularmente en este subtipo de preeclampsia.⁴

En los estudios que describen el efecto protector para reducir el peso bajo de los neonatos se ha establecido la necesidad de la administración del AAS antes de las primeras 16 semanas de gestación con una dosificación de 100 mg cada 24 horas.³ A este respecto, varias de nuestras madres gestantes, a quienes se les indicó el AAS, refirieron haberlo ingerido a la dosis recomendada (100 mg c/24 h), pero en distintos periodos según la indicación de su médico y hasta el día del parto o una semana antes cuando la culminación fue programada para cesárea. Por lo tanto, la precisión sobre el momento del inicio no pudo ser confirmada. Todas las madres informaron sobre su ingesta en el primer trimestre del embarazo, pero desconocían el momento exacto en la gestación. Este nivel de cumplimiento pudo influir en la eficacia preventiva de los productos de peso bajo. Estudios previos han señalado que la adherencia,

basada en el autorreporte de las madres, es fundamental para lograr el objetivo terapéutico.⁹

Por el momento, la indicación del uso de AAS profiláctico en madres con riesgo de preeclampsia para evitar el peso bajo al nacimiento requiere de más estudios, con ensayos clínicos. Su efecto sobre el neonato a largo plazo aún es motivo de estudio. Un informe en China encontró un riesgo moderado de presentar asma en niños con el antecedente de exposición prenatal al AAS.⁴

Este estudio, por su carácter observacional y retrospectivo, no permite establecer si existe o no una relación sólida entre la administración de AAS en madres con riesgo de preeclampsia y un efecto protector en el peso del feto en desarrollo. En teoría, el AAS favorece una adecuada angiogénesis placentaria, lo que facilitaría el desarrollo de una placenta adecuada para la nutrición del feto.

Dentro del estudio se presentaron dos limitaciones, la primera fue que la administración de AAS no fue otorgada de manera aleatoria y no se descartaron los sesgos de factores pronósticos asociados y, por otro lado, el peso bajo se asocia a muchos factores los cuales no fueron evaluados en el estudio, por lo que la administración de AAS en madres gestantes pudiera ser un factor protector adicional a otros.

CONCLUSIÓN

La indicación del uso de AAS en madres con riesgo de preeclampsia tiene beneficios en la madre, pero la repercusión en el feto requiere de más ensayos clínicos que demuestren un resultado benéfico en el crecimiento fetal. En este tra-

bajo, su administración incluso se asoció a un riesgo para la presencia de peso bajo para la edad gestacional.

REFERENCIAS

1. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (2): 110-120.e6.
2. Choi YJ, Shin S. Aspirin prophylaxis during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2021; 61 (1): e31-e45.
3. Story L, Nelson-Piercy C. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia. *Obstet Med.* 2018; 11 (2): 90-91.
4. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for prevention of preeclampsia. *Drugs.* 2017; 77 (17): 1819-1831.
5. Godínez V, Godínez-Vázquez VJ, Godínez-Vázquez PR et al. Prevención de la preeclampsia con ácido acetilsalicílico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019; 57 (5): 270-276.
6. Young BC, Thadhani R, Karumanchi SA. Aspirin to prevent preterm preeclampsia: more progress. *Hypertension.* 2020; 75 (4): 941-942.
7. Jurado-García E. El crecimiento intrauterino. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1970; 27 (2): 225-249.
8. Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16 (3): e0247782.
9. 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 (3): 287-293.e1.

Fuente de financiación: aportada por los autores.

Aspectos éticos: el proyecto respetó las normas nacionales e internacionales en investigación en seres humanos, se consideró sin riesgos. Se conservó el anonimato y confidencialidad de la información.