

Efecto de dosis baja de ácido acetilsalicílico sobre la rigidez arterial en el embarazo en una población de la ciudad de Medellín: estudio de cohorte prospectivo.

Effect of low dose acetylsalicylic acid on arterial stiffness in pregnancy in a population in the city of Medellín: prospective cohort study.

Nubia Samara Guzmán Ibarra:

Médico y cirujano. Residente de ginecología y obstetricia. Universidad de Antioquia.

Hanyia Johana Zapata Zapata:

Médico y cirujano. Residente de ginecología y obstetricia. Universidad de Antioquia.

Liliana Isabel Gallego Vélez:

Médico y cirujano. Especialista en ginecología y obstetricia. Docente de la Universidad de Antioquia.

Johana Ascuntar Tello:

Profesional en gerencia de sistemas de información en salud. Especialista en sistemas de información geográfica.

Paola Jaspón Calle:

Médico y cirujano. Especialista en ginecología y obstetricia. EPS Sura y Clínica Del Prado.

Fabián Alberto Jaimes Barragán:

Médico y cirujano. Especialista en medicina interna, magister en epidemiología clínica y doctor en epidemiología para enfermedades infecciosas. Docente de la Universidad de Antioquia.

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Trabajo financiado por COLCIENCIAS. Código 111574454956, convocatoria 744 de 2016.

Presentado en Jornadas de Investigación Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín, 27 de mayo de 2020.

RESUMEN:

Objetivo: estimar el efecto del consumo de ácido acetilsalicílico en las variables hemodinámicas y de rigidez arterial, evaluadas en diferentes momentos de la gestación.

Materiales y métodos: estudio de cohorte prospectivo en mujeres mayores de 15 años, con gestaciones únicas y con menos de 17 semanas al ingreso, sin antecedente de hipertensión. Las variables hemodinámicas fueron medidas en cuatro momentos de la gestación con el equipo Arteriograph®. Las diferencias en la tasa de cambio de las variables hemodinámicas en los subgrupos de acuerdo con el consumo o no de Ácido acetilsalicílico (ASA) y de acuerdo con el desenlace clínico (sin desarrollo de trastorno hipertensivo, hipertensión gestacional o preeclampsia), se estimaron usando el modelo de ecuaciones estimables generalizadas (EEG), ajustado por variables de confusión. Los resultados se presentan como coeficientes con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados: se incluyeron 1873 pacientes y 560 (29.9%) consumieron ASA. Los niveles basales de las 5 variables fueron mayores en el grupo que consumió ASA; pero no hubo diferencia en la tasa de cambio ajustada. En las pacientes que consumieron ASA y desarrollaron preeclampsia, se encontró un aumento promedio de 0.5 m/s (IC95% 0.3; 0.8) entre cada medición de la VOP, tendencia que se mantuvo en el modelo ajustado por variables de confusión (aumento de 0.4 m/s; IC95% 0.1; 0.6).

Conclusiones: en mujeres con factores de riesgo para preeclampsia que consumieron ASA durante la gestación y finalmente desarrollaron preeclampsia, se demostró un aumento en la tasa de cambio ajustada de la Velocidad de Onda de Pulso (VOP), indicando que el consumo del ASA no tuvo impacto en la rigidez arterial durante la gestación. Se necesitan estudios clínicos controlados en mujeres gestantes de diferentes grupos de riesgo, que permitan evaluar el efecto del ASA en las variables de rigidez arterial y su efecto en la aparición de trastornos hipertensivos, con diferentes dosis del medicamento durante el embarazo y el puerperio.

Palabras clave: Ácido acetilsalicílico, rigidez arterial, preeclampsia, hipertensión gestacional, índice de aumento aórtico.

ABSTRACT

Objective:

Assess the effect of acetylsalicylic acid consumption on the hemodynamic and arterial stiffness variables, evaluated at different times of gestation.

Methodology

Prospective cohort study in women over 15 years with unique gestations and less than 17 weeks of gestational age at admission, with no history of hypertension. Hemodynamic variables were measured with the Arteriograph equipment at four points of pregnancy. The differences in the rate of change of these variables in the subgroups, according to the consumption or not of acetylsalicylic acid (ASA) and in consonance with the clinical outcome: without development of hypertensive disorder, gestational hypertension or preeclampsia; were calculated using the Generalized Estimable Equations (GEE) model and adjusted for confounding variables. The results are presented as coefficients with their respective 95% confidence interval (CI).

Results

1873 patients were included, 560 (29.9%) consumed ASA. The basal levels of the five variables were higher in the group that consumed aspirin; but there was no difference in the adjusted exchange rate. In patients who consumed ASA and developed preeclampsia, an average increase of 0.5 m / s (95% CI 0.3; 0.8) was found between each measurement of Pulse Wave Velocity (PWV), a trend that remained in the model adjusted for confounding variables (increase of 0.4 m / s; 95% CI 0.1; 0.6).

Conclusions

An increase in the adjusted rate of PWV change was demonstrated in women with risk factors for preeclampsia who consumed aspirin during pregnancy and who eventually developed it, thus indicating that ASA consumption had no impact on arterial stiffness during pregnancy. Controlled clinical studies are required in pregnant women of different risk groups, which allow to evaluate the effect of aspirin on arterial stiffness variables and its effect on the onset of hypertensive disorders, with different doses of the drug during pregnancy and the postpartum.

Key words: Acetylsalicylic acid, arterial stiffness, preeclampsia, gestational hypertension, aortic augmentation index.

1. INTRODUCCION

Los trastornos hipertensivos son una condición médica comúnmente encontrada durante la gestación, ocurriendo en 5 a 10% de todos los embarazos. En el mundo, aproximadamente 70.000 gestantes mueren cada año como consecuencia de complicaciones propias de dichos trastornos (1). En Colombia ocupan el segundo lugar entre las causas directas de muerte materna, aportando el 18.2% del total de casos (2).

Las mujeres afectadas por preeclampsia (PE) que se han recuperado después del embarazo tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares en el futuro (3,4). Aunque se conoce que la patogenia de la PE es compleja y se establece en el embarazo temprano (5), cuando la gestante presenta síntomas poco puede hacerse por prevenir o tratar la enfermedad, salvo finalizar la gestación. Por esta razón, la identificación de las mujeres en riesgo puede mejorar la probabilidad de un diagnóstico oportuno.

Se ha planteado la asociación de la rigidez arterial evaluada con las variables de índice de aumento aórtico (IAx), velocidad de onda de pulso (VOP) y presión sistólica aórtica central (PAC), con el riesgo para enfermedad cardiovascular en la población general (6) y de PE en gestantes (7). Además, se ha encontrado mayores grados de rigidez arterial en las presentaciones más graves de la PE (7,8) y se han observado niveles significativamente más altos de VOP e IAx en su etapa subclínica (tan tempranamente como en la semana 11 de gestación) (9,10). Se plantea entonces que estas mediciones también pueden ser útiles para predecir la PE y pueden jugar un papel en el aumento del riesgo de complicaciones vasculares futuras en estas mujeres.

En mujeres con alto riesgo de desarrollar PE, la profilaxis con ASA a dosis bajas tiene efectos preventivos, pero la magnitud del beneficio en este grupo es variable y ninguna intervención ha demostrado ser efectiva en prevención en la población obstétrica general (11–13). Los factores críticos para el uso del ASA en prevención de PE parecen ser el momento del inicio del medicamento (entre la semana 12 y 16), y la dosis (entre 81 – 150 mg) (6,14). Si bien el tratamiento con dosis bajas del ASA se ha establecido como una herramienta terapéutica para la prevención secundaria, su papel en la prevención primaria sigue siendo controvertido.

Se ha demostrado un efecto favorable con la dosis antiinflamatoria de ASA a través de estudios realizados en sujetos sanos y en gestantes (algunas con PE y otras con embarazos normales), que mostraron que la inflamación está implicada en la fisiopatología de la rigidez aórtica y el tratamiento con una dosis alta de aspirina eliminó el aumento de la velocidad de la onda de pulso (VOP) inducido por la inflamación. Sin embargo, el impacto de dosis bajas de aspirina en la rigidez aórtica es menos claro (15–18). Se desconoce si esta dosificación tiene efectos sobre la rigidez arterial en las embarazadas y la literatura publicada al respecto es escasa y con mínimos tamaños de muestra (19).

La hipótesis del presente estudio fue que el consumo de ASA disminuye la rigidez arterial en las pacientes embarazadas. El objetivo general era estimar el efecto del consumo de ASA en los índices de rigidez arterial evaluados en diferentes momentos de la gestación.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio y contexto

Estudio de cohorte prospectivo, derivado del estudio ARTHE (“Variables hemodinámicas y rigidez arterial en mujeres en riesgo de trastornos hipertensivos asociados al embarazo en la IPS San Diego SURA de la ciudad de Medellín, Colombia”) y financiado por Colciencias (código 111574454956, convocatoria 744 de 2016) y la Universidad de Antioquia.

Se incluyeron pacientes que asistieron a control prenatal desde abril de 2017 hasta febrero de 2019, con seguimiento hasta octubre de 2019.

Participantes

Mujeres mayores de 15 años, con gestaciones únicas, con menos de 17 semanas de gestación documentada por ecografía y sin antecedente de hipertensión arterial (HTA). Se excluyeron las pacientes con HTA detectada antes de la semana 20, con feto con malformaciones mayores y/o incompatibles con la vida, gestación múltiple, imposibilidad de toma de medición en miembro superior derecho por cualquier alteración física o negativa de la paciente para participar.

De acuerdo con el protocolo original, se les explicó detalladamente el proceso y la finalidad del estudio a cada una de las pacientes durante la primera visita prenatal y se les solicitó consentimiento informado para su participación. Posteriormente se realizó medición de las variables hemodinámicas en cuatro momentos del embarazo con el equipo Arteriograph®, el cual determina dichos parámetros por el método oscilométrico.

El inicio de 100mg de ASA fue a criterio de los médicos del control prenatal, de acuerdo con los factores de riesgo identificados durante la atención.

Definición de Variables

Se midieron:

-Índice de aumento aórtico (IAx): cálculo de la diferencia entre las amplitudes de la onda sistólica refractaria (P2) y la onda sistólica incidente (P1) sobre la presión de pulso (PP) y se multiplica por 100. $IAx = (P2-P1) / PP * 100$.

-Velocidad de onda de pulso (VOP): rapidez con que se desplaza la onda de presión, desde la aorta en el sentido de avance a través del sistema arterial. Da información sobre la posible rigidez de la aorta, puesto que a más rigidez mayor la velocidad con la que viaja la onda. Se mide en m/seg.

-Presión arterial central (PAC): presión arterial en la raíz aórtica o al inicio de la subclavia izquierda.

-Presión de pulso (PP): PAS – PAD

-Presión arterial media (PAM): $(PAS + 2 PAD) / 3$

Variable de exposición: consumo de 100 mg de ASA en cualquier momento de la gestación, expresado por la paciente durante las entrevistas de seguimiento y con registro en la historia clínica, donde se verificó fecha y edad gestacional de inicio de ASA. La fecha del inicio del medicamento se tomó de la primera fórmula registrada en la historia clínica.

VARIABLES DE DESENLACE:

-Hipertensión gestacional: aquella que se desarrolla luego de la semana 20 de embarazo y que no cumple criterios de preeclampsia.

-Preeclampsia: aparición de HTA luego de la semana 20 de gestación, asociada a proteinuria mayor o igual a 300 mg en 24 horas o mayor de 30 mg/dL en una muestra aislada. En ausencia de proteinuria, el diagnóstico se hizo por la presencia de hipertensión junto con la evidencia de enfermedad sistémica como trombocitopenia, niveles elevados de aminotransferasas, insuficiencia renal, edema pulmonar y/o trastornos visuales o cerebrales.

VARIABLES DE CONFUSIÓN: edad gestacional de inicio de consumo de ASA; edad de la paciente; nuliparidad / multiparidad; antecedente personal y familiar de PE, índice de masa corporal (IMC) al comienzo del estudio; ganancia de peso en la gestación; raza negra; tabaquismo; medicamentos: antagonistas de canales de calcio (nifedipino); historia personal de diabetes; diabetes gestacional; enfermedades autoinmunes; periodo intergenésico mayor o igual a 10 años; enfermedad renal crónica.

Mediciones y fuente de los datos

Auxiliares de enfermería entrenadas realizaron el proceso de tamización, selección de las pacientes, entrevista y medición de variables hemodinámicas, está última en 4 momentos de la gestación: al ingreso con 17 semanas o menos de edad gestacional, entre la semana 17 + 1 y 26 + 6, entre la semana 27 y 35 + 6 y entre la semana 36 y 41.

Se estandarizó la medición de las variables hemodinámicas y de rigidez arterial con el equipo Arteriograph® (TensioMed Ltd, Budapest, Hungría) con las pacientes en decúbito lateral izquierdo, sin situaciones de estrés, con un reposo de mínimo 5 minutos. Las cuatro mediciones se realizaron en el brazo derecho, se determinó la calidad de las mediciones mediante la desviación estándar de la velocidad de onda de pulso con valores menores a 0.7m/s, en los casos donde se sobrepasaba este valor la medición fue repetida con un máximo de 3 veces.

El diagnóstico final y los desenlaces al parto fueron determinados mediante la revisión de las historias clínicas de la atención del parto por los investigadores, quienes no tuvieron participación en la atención de las pacientes ni conocimiento de los resultados de las variables hemodinámicas durante la gestación. En los casos donde el diagnóstico final era confuso, se discutió en junta de especialistas del grupo de investigación para su clasificación.

Tamaño de muestra

La población de análisis se obtuvo por conveniencia, ya que el tamaño de muestra y el período de reclutamiento fueron dependientes de la cohorte original.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como número absoluto y relativo en forma de porcentaje y las variables cuantitativas se presentan como mediana y rangos intercuartílicos. Las diferencias en la tasa de cambio de las variables hemodinámicas entre las pacientes que consumieron ASA y las que no, se estimaron por medio de

modelos de ecuaciones estimables generalizadas (EEG), asumiendo una correlación intercambiable entre las mediciones repetidas y una pérdida al azar en caso de valores faltantes. Con estos mismos modelos se ajustó por las variables de confusión. Para determinar la diferencia en la tasa de cambio de las pacientes que consumieron ASA y las que no, de acuerdo con el diagnóstico final, también se utilizó un modelo EEG mediante una variable indicadora por subgrupos (pacientes sin desenlace de THAE, pacientes que desarrollaron Hipertensión gestacional, pacientes que desarrollaron PE). Los resultados se presentan como coeficientes con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata® V14.

Consideraciones éticas:

El estudio ARTHE fue aprobado por los comités de ética de la Universidad de Antioquia, EPS SURA, y todas las instituciones donde se presentó el parto de las pacientes.

3. RESULTADOS

Resultaron elegibles 2478 pacientes, de las cuales 1986 cumplieron con los criterios de inclusión. De estas, 64 (3.2%) presentaron aborto y 49 (2.5%) se perdieron del seguimiento, principalmente por partos en otras ciudades y/u hospitales de los que fue imposible obtener la historia clínica, negativa de las pacientes para continuar en el estudio y cambio de lugar de consulta de control prenatal. En total se confirmaron 1873 partos que representaron el 94.3% de las pacientes incluidas, de las cuales 560 consumieron ASA (29.9%) (**Figura 1**).

La mediana de la edad fue de 27 años (RIQ 24-31) y el 12.1% de las pacientes (n=227) tenían obesidad, la gran mayoría de ellas en el grupo de consumo de ASA (130 vs 97). El 23.2% (n=435) de las pacientes tenían antecedente familiar de PE, de las cuales 228 consumieron ASA. El 2.4% (n=44) de las pacientes tenían historia personal de PE y 34 recibieron ASA. El 87% de las pacientes iniciaron la toma del ASA antes de la semana 16, el 10.2% (n=57) la iniciaron entre la semana 20 y 24 y el 2.9% (n=16) la iniciaron luego de las 24 semanas. El 2.4% de las pacientes eran de raza negra (n=45), el 12.6% (n=235) refirieron historia de tabaquismo y 27 de ellas (11.5%) consumieron cigarrillo durante el embarazo. Se encontraron 14 pacientes con antecedente personal de diabetes y se diagnosticaron 115 casos de diabetes gestacional. 9 pacientes refirieron antecedente de enfermedades autoinmunes (**Tabla 1**).

En el comportamiento de las variables hemodinámicas en las 4 mediciones a través de la gestación, comparando el grupo que tomó ASA con el que no, en términos generales se encontraron índices basales superiores en todas las variables en el grupo de pacientes que tomaron ASA. Las variables hemodinámicas y de rigidez

arterial tienen un patrón de descenso inicial con posterior aumento en el tercer trimestre. Los valores de las pacientes que tomaron ASA permanecieron más altos hasta el final del embarazo, siguiendo casi siempre el mismo patrón (Figura 2).

Mediante el modelo EEG se observa que en las gestantes que consumieron ASA hay un aumento promedio con diferencias estadísticas en las variables lax, VOP, PAC, PAS, PAM entre cada medición, comparado con las gestantes que no consumieron ASA. Lo anterior indica que el consumo de ASA no se asoció con una disminución en los valores, como se planteó en la hipótesis del estudio. Al ajustar el modelo con las variables de confusión, sin embargo, se disminuye la magnitud y el significado estadístico de dicha diferencia (**Tabla 2**).

En el seguimiento de la cohorte se encontró que 212 (11.3%) pacientes desarrollaron trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THAE), 92 pacientes (4.9%) desarrollaron HTG y 120 desarrollaron preeclampsia (6.4%). De las 560 pacientes que recibieron ASA, 487 (86.9%) iniciaron la toma antes de la semana 16; de éstas 35 (7.1%) desarrollaron HTG y 51 (10.5%) desarrollaron preeclampsia. Dentro del grupo de pacientes con antecedente personal de preeclampsia (n=44), 34 recibieron ASA (77.2%); 2 desarrollaron HTG y 9 desarrollaron preeclampsia (**Tabla 3**).

Con respecto a los valores de las variables de rigidez arterial a lo largo de la gestación, de acuerdo con el desarrollo o no de hipertensión gestacional o preeclampsia y el consumo o no de ASA; en términos generales, con la excepción de las pacientes que desarrollan PE, el lax inicia con valores más altos en los grupos de pacientes que consumen ASA, una tendencia que solo se mantiene durante todas las mediciones en pacientes sin THAE. Para la VOP las medianas más altas también

están en las mujeres que consumen ASA y esta tendencia se mantiene en todas las mediciones y grupos. También cabe resaltar que para la PAC en las pacientes que desarrollaron hipertensión gestacional y consumieron ASA, las medianas son más bajas y se mantienen durante las 4 mediciones; este mismo comportamiento se observa para la PAS y PAM (**Tabla 4**).

De acuerdo con el EEG, para el grupo de pacientes sin THAE que consumieron ASA hay un aumento promedio estadísticamente significativo, con excepción de la PAS, en las variables entre cada medición, comparado con las gestantes que no consumieron ASA. Para el grupo de pacientes con hipertensión gestacional, solo en la variable PAS se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con una disminución promedio de -3.6 mm Hg (IC95%: -6.6; -0.6) en pacientes que consumieron ASA versus las que no consumieron; pero al ajustar el modelo con las variables de confusión esta diferencia estadística se pierde. Para el grupo de pacientes con PE, solo en la variable VOP se observa diferencia estadísticamente significativa, con un incremento promedio de 0.5 m/s (IC95%: 0.3; 0.8) en pacientes que consumieron ASA versus las que no consumieron; diferencia que se mantiene al ajustar por las variables de confusión (incremento promedio de 0.4 con IC95%: 0.1; 0.6) (**Tabla 5**).

4. DISCUSIÓN:

Este estudio demuestra que en las mujeres que recibieron ASA, aunque existen valores iniciales mayores en cinco variables hemodinámicas, esta diferencia no se sostiene a través de toda la gestación. En el grupo de pacientes que desarrolló PE, en cambio, el consumo de ASA se asoció con aumento independiente y estadísticamente significativo en el valor de la VOP durante el embarazo (0.4 m/s IC95%: 0.1; 0.6). La VOP se considera el estándar de oro para medir la rigidez arterial y es un parámetro que actualmente se estudia como predictor de PE o monitoreo de otras disfunciones vasculares maternas (20).

Los resultados del metaanálisis publicado por Osman y col en 2018, con resultados de aproximadamente 9000 mujeres embarazadas, mostraron que aquellas que desarrollaron PE tenían un aumento de IAx en el primer trimestre, un aumento de VOP en el segundo trimestre y aumento de VOP e IAX en el tercer trimestre (21). Este metaanálisis mostró que tanto VOP como IAx, al ser corregidos a una frecuencia cardiaca de 75 lpm, fueron significativamente más altos en mujeres que posteriormente desarrollaron PE. Sin embargo, no todos los estudios usaron el mismo dispositivo para la medición de las variables hemodinámicas, hubo heterogeneidad en las condiciones para la toma de presión arterial entre los grupos y no se ajustaba para factores de confusión, diferentes de la aparición de THAE, que pudiesen explicar los aumentos en las mediciones de rigidez arterial. Por lo tanto, no parece posible concluir que las diferencias observadas en VOP e IAX estén presentes de manera consistente en la evolución de las mujeres gestantes en riesgo para desarrollar THAE.

El metaanálisis de Kirolos et al, publicado en 2019, estudió métodos no invasivos para evaluar la función vascular en la preeclampsia. Con respecto a VOP e IAx, encontraron hallazgos consistentes en 14 estudios con aumento de dichas variables antes, durante y hasta 2 a 3 años después del parto (22).

Los resultados de los metaanálisis mencionados concuerdan con los hallazgos de nuestro estudio; sin embargo, ninguna de esas revisiones sistemáticas incluyó trabajos que estudien el papel del ASA en los valores de los índices de rigidez arterial.

En población no gestante, se ha visto disminución de la rigidez aórtica con la administración de ASA, particularmente en hipertensos (17). En un estudio publicado en 2014 por Pietri se estudiaron 30 pacientes con hipertensión de grado I. A 15 pacientes les dieron Aspirina 160 mg y lo compararon contra placebo. La rigidez aórtica se evaluó midiendo la velocidad de la onda del pulso carótida-femoral (VOP) y el índice de aumento ajustado por la frecuencia cardíaca (AIx 75). Todas las mediciones se realizaron al inicio y 2 semanas después del tratamiento. En el grupo de aspirina, hubo una reducción significativa en VOP en comparación con el grupo de placebo (cambio neto: -0.5 m/s).

No hay registro en mujeres hispanas de trabajos que evalúen el comportamiento de las variables de rigidez arterial durante el embarazo, y mucho menos en relación con el consumo de ASA. En 2016 se publicó un estudio observacional realizado en Canadá, que pretendía caracterizar los índices de rigidez arterial durante toda la gestación en mujeres con embarazos de alto riesgo que recibieron ASA en dosis bajas, comparado con otro grupo que no la recibió. La rigidez arterial se midió usando

la tonometría de aplanación (SphygmoCor; AtCor®) en el primer trimestre, luego cada 4 semanas y a las 6 semanas después del parto. Fueron evaluadas la onda de pulso carotídeo-femoral y la onda del pulso carotídeo-radial. De 152 pacientes en seguimiento, 26 recibieron ASA. No se logró demostrar diferencias en las variables de rigidez arterial durante el embarazo con el consumo de ASA y tampoco se observó un efecto protector de dicha medicación sobre las probabilidades de desarrollar preeclampsia (OR: 4,85; IC 95%: 0.5 - 41; p: 0.15) (19). En este estudio, el único de un perfil similar al nuestro luego de una exhaustiva estrategia de búsqueda, evaluaron variables hemodinámicas distintas y en una población muy pequeña de mujeres gestantes.

Existe evidencia fuerte acerca del papel del ASA en la prevención de la preeclampsia (12). Se calcula que el uso de este medicamento reduce en aproximadamente 10 a 20% la ocurrencia de la enfermedad, cuando se administra a mujeres con riesgo moderado de sufrirla; además, es un medicamento con un perfil seguro en el embarazo, por lo que se constituye en una estrategia de intervención costo-efectiva (23).

Como lo propusieron Khalil y col en su estudio (24), la elevación de los parámetros de rigidez aórtica en el embarazo puede ser un predictor de riesgo cardiovascular a largo plazo, además de ser otro mecanismo por el cual la mujer presenta PE, independiente de la insuficiencia placentaria. Ya se ha probado el papel beneficioso del ASA cuando el mecanismo fisiopatológico es esta insuficiencia placentaria. Los resultados de este trabajo sugieren que las pacientes que tienen una interrupción de la respuesta reguladora normal al aumento de la demanda de flujo sanguíneo

asociado al embarazo, por disfunción endotelial o inflamación oxidativa, no tienen beneficio del consumo de ASA, lo cual se refleja en los valores aumentados de VOP y en el mayor desarrollo de PE.

Las fortalezas del presente estudio incluyen un significativo tamaño de muestra, con bajo porcentaje de pérdidas (2.5%), junto con un apropiado número de pacientes que consumieron ASA y también que presentaron desenlaces clínicos de interés. El 87% de las pacientes iniciaron el medicamento antes de la semana 16, tal y como sugiere la evidencia actual.

Dentro de las limitaciones del estudio, debe tenerse en cuenta que la prescripción del ASA dependía de la evaluación de los factores de riesgo que realizaba cada médico tratante, sin una directriz formal para registrar los criterios usados para recetar dicho medicamento. Lo anterior impide diferenciar con exactitud una población homogénea de mujeres en riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo, así como el efecto potencial que el uso de ASA podría tener en pacientes de dichas características. Adicionalmente, la adherencia al tratamiento no es fácil de evaluar y no está protocolizada en la atención de estas pacientes, lo que podría adicionar un riesgo de sesgo de mala clasificación al catalogar a pacientes en el grupo de ASA, sin haber recibido realmente la medicación.

5. CONCLUSIONES

En mujeres con riesgo de preeclampsia que consumieron ASA durante la gestación y desarrollaron preeclampsia, se encontró un aumento promedio de 0.4 m/s (IC95% 0.1; 0.6) entre cada medición de la VOP, indicando que el consumo del ASA no tuvo impacto en la reducción de la rigidez arterial durante la gestación. Los hallazgos de este estudio abren un interesante panorama de investigación, evidenciando la necesidad de estudios clínicos controlados en mujeres gestantes de diferentes grupos de riesgo, que permitan evaluar el efecto del ASA en las variables de rigidez arterial y su efecto en la aparición de trastornos hipertensivos, con diferentes dosis del medicamento durante el embarazo y el puerperio.

6. AGRADECIMIENTOS

A las pacientes participantes, al personal de la IPS San Diego, al grupo de trabajo del estudio ARTHE y a todas las instituciones que permitieron el desarrollo de esta investigación.

7. REFERENCIAS

1. Magee LA, von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The FIGO textbook of pregnancy hypertension: An evidence-based guide to monitoring, prevention and management. London: The Global Library of Women's Medicine; 2016. 1–456 p.
2. Pinilla Saraza ME, Instituto Nacional de Salud. Informe de evento mortalidad materna temprana, Periodo epidemiológico XIII. Bogotá, Colombia; 2019.
3. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2007;335(7627):974–7.
4. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: Acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia-novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension.* 2010;56(6):1026–34.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):25–7.
6. Zócalo Y, Bia D, Farro I, Torrado J, Farro F, Armentano RL, et al. Presión aórtica central y parámetros de reflexión de onda. Importancia clínica y análisis de consistencias y discrepancias con niveles de presión periférica. *Rev uruguay Cardiol.* 2012;27(3):418–39.
7. Hausvater A, Giannone T, Sandoval YHG, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, et al. The association between preeclampsia and arterial

stiffness. *J Hypertens*. 2012;30(1):17–33.

8. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A, Bruckmann A, Cockcroft J, et al. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):324–31.
9. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(2):197–204.
10. Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in women who subsequently develop pre-eclampsia. *PLoS One*. 2011;6(5):1–6.
11. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *J Am Med Assoc*. 2002;287(24):3183–6.
12. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10).
13. Henderson JT, Whitlock EP, O’Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):695–703.
14. 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.

15. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation.* 2005;112(14):2193–200.
16. Mannaerts D, Faes E, Goovaerts I, Stoop T, Cornette J, Gyselaers W, et al. Flow-mediated dilation and peripheral arterial tonometry are disturbed in preeclampsia and reflect different aspects of endothelial function. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2017;313(5):518–25.
17. Pietri P, Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Xaplanteris P, Aznaouridis K, Petrocheilou K, et al. Beneficial effects of low-dose aspirin on aortic stiffness in hypertensive patients. *Vasc Med (United Kingdom).* 2014;19(6):452–7.
18. Olafiranye O, Hostler D, Winger DG, Wang L, Reis SE. Effect of aspirin on acute changes in peripheral arterial stiffness and endothelial function following exertional heat stress in firefighters: The factorial group results of the Enhanced Firefighter Rehab Trial. *Vasc Med (United Kingdom).* 2015;20(3):230–6.
19. Phan K, Gomez Y-H, El-Messidi A, Gagnon R, Daskalopoulou SS. Effect of low-dose acetylsalicylic acid on arterial stiffness in high-risk pregnancies: An observational longitudinal study. *Artery Res.* 2016;16:97.
20. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.*

2019;74(9):1237–63.

21. Osman MW, Nath M, Breslin E, Khalil A, Webb DR, Robinson TG, et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: Findings of a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2018;36(5):1005–14.
22. Kirolos S, Skilton M, Patel S, Arnott C. A Systematic Review of Vascular Structure and Function in Pre-eclampsia: Non-invasive Assessment and Mechanistic Links. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6(November).
23. ACOG. Committee opinion. No. 743. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(743):44–52.
24. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):28–34.

8. TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Población del estudio.

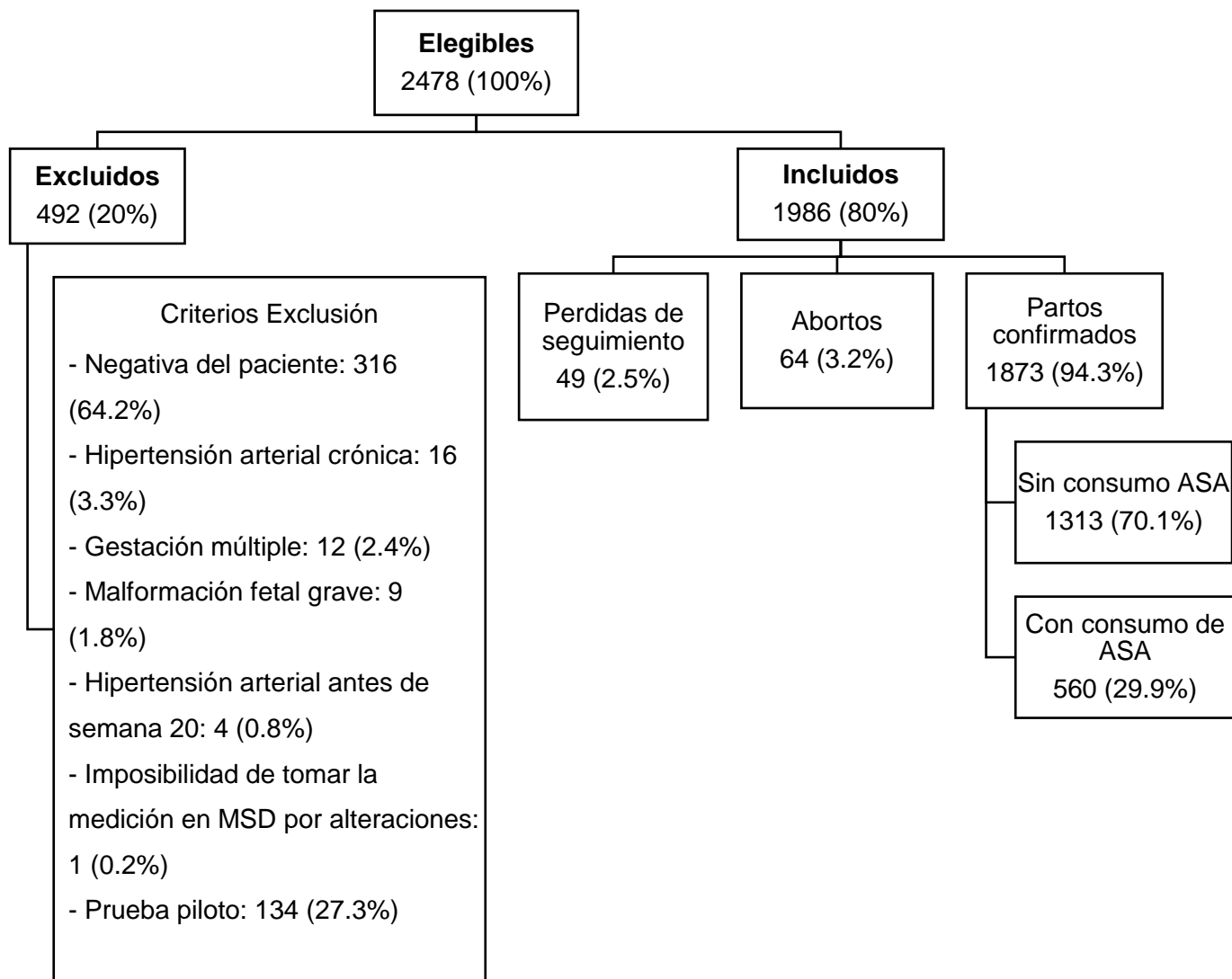


Figura 2. Comportamiento de las variables de rigidez arterial, la presión arterial sistólica y media a lo largo de la gestación de acuerdo con el consumo o no de ASA

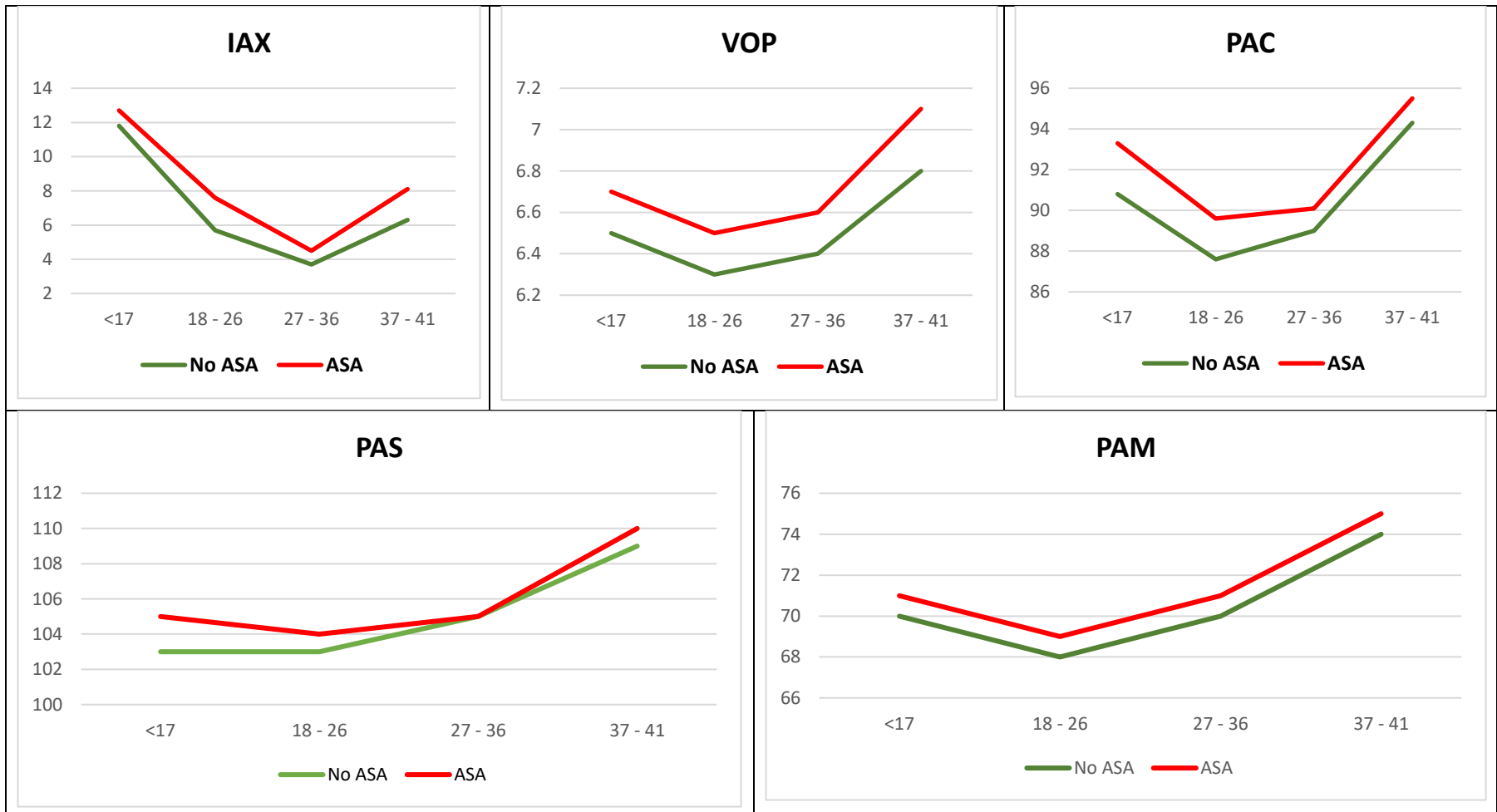


Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las gestantes de acuerdo con el consumo o no de ASA

Variable	Total 1873 (100%)	Sin consumo ASA 1313 (70.1%)	Con consumo ASA 560 (29.9%)
Edad*	27 (24 – 31)	27 (23 – 30)	29 (24 – 34)
Índice de masa corporal inicial			
IMC adecuado EG	819 (43.7%)	631 (48.1%)	188 (35.6%)
Bajo peso EG	183 (9.8%)	152 (11.6%)	31 (5.5%)
Sobrepeso EG	644 (34.4%)	433 (33.0%)	211 (37.7%)
Obesidad EG	227 (12.1%)	97 (7.4%)	130 (23.2%)
Ganancia de peso (n=1807)	9 (6 – 12)	9 (6 – 12)	8 (6 – 11)
Edad gestacional al inicio de ASA*	12 (10 – 14)	-	12 (10 – 14)
Edad gestacional al inicio de ASA			
<12 semanas	253 (45.3%)		253 (45.3%)
12+1 - 15+6	233 (41.7%)		233 (41.7%)
16 - 19+6	-		-
20 – 24	57 (10.2%)		57 (10.2%)
>24 semanas	16 (2.9%)		16 (2.9%)
Gestaciones			
Primigestante	1034 (55.2%)	740 (56.4%)	294 (52.5%)
Raza Negra	45 (2.4%)	25 (1.9%)	20 (3.6%)
Historia de Tabaquismo	235 (12.6%)	150 (11.4%)	85 (15.2%)
Tabaquismo gestacional (n=235)	27 (11.5%)	14 (9.3%)	13 (15.3%)
Consumo de medicamentos Antihipertensivos (Nifedipino)	4 (0.2%)	3 (0.2%)	1 (0.2%)
Antecedente de diabetes	14 (0.8%)	6 (0.5%)	8 (1.4%)
Diabetes gestacional	115 (6.1%)	67 (5.1%)	48 (8.6%)
Antecedente de enfermedades autoinmunes	9 (0.5%)	1 (0.1%)	8 (1.4%)
Periodo intergenésico > 10 años	127 (6.8%)	75 (5.7%)	52 (9.3%)
Historia personal de PE	44 (2.4%)	10 (0.8%)	34 (6.1%)
Historia Familiar de PE	435 (23.2%)	207 (15.8%)	228 (40.7%)
Enfermedad renal crónica	2 (0.1%)	2 (0.2%)	0
Enfermedad tiroidea	189 (10.1%)	117 (8.9%)	72 (12.9%)

*Mediana (Rango intercuartil)

Tabla 2. Valores y diferencia entre las mediciones de las variables de rigidez arterial a lo largo de la gestación de acuerdo con el consumo o no de ASA (diferencia utilizando el sistema de ecuaciones estimables generalizadas GEE)

Variable hemodinámica	No ASA 1313 (70.0%) Mediana (RIQ)	ASA 560 (30.0%) Mediana (RIQ)	Diferencia sin ajuste Coeficiente GEE (IC 95%)	Diferencia con ajuste* Coeficiente GEE (IC 95%)
	lax (%)			
1ª medición	11.8 (7.0 – 17.4)	12.7 (7.9 – 18.7)	1.5 (0.8; 2.1)	0.5 (-0.2; 1.2)
2ª medición	5.7 (2.2 – 10.4)	7.6 (2.9 – 12.6)		
3ª medición	3.7 (-0.02 – 8.6)	4.5 (0.7 – 10.1)		
4ª medición	6.3 (1.7 – 11.8)	8.1 (2.9 – 14.6)		
VOP (m/s)				
1ª medición	6.5 (6.1 – 7.1)	6.7 (6.2 – 7.3)	0.2 (0.2; 0.3)	0.1 (-0.01; 0.1)
2ª medición	6.3 (5.9 – 6.9)	6.5 (6.1 – 7.1)		
3ª medición	6.4 (5.9 – 7.0)	6.6 (6.2 – 7.3)		
4ª medición	6.8 (6.2 – 7.4)	7.1 (6.4 – 7.8)		
PAC mmHg				
1ª medición	90.8 (84.4 – 97.6)	93.3 (86.9 – 99.8)	1.9 (1.1; 2.8)	0.8 (-0.1; 1.7)
2ª medición	87.6 (81.9 – 94.0)	89.6 (83.3 – 96.2)		
3ª medición	89.0 (83.5 – 95.3)	90.1 (83.7 – 97.3)		
4ª medición	94.3 (88.2 – 101.5)	95.5 (89.6 – 103.9)		
PAS mmHg				
1ª medición	103 (96 – 109)	105 (98 – 110)	1.3 (0.5; 2.1)	0.6 (-0.3; 1.5)
2ª medición	103 (95 – 109)	104 (96 – 110)		
3ª medición	105 (98 – 111)	105 (98 – 111)		
4ª medición	109 (103 – 116)	110 (104 – 118)		
PAM mmHg				
1ª medición	70 (65 – 75)	71 (67 – 77)	1.3 (0.6; 2.0)	0.5 (-0.2; 1.3)
2ª medición	68 (64 – 73)	69 (64 – 76)		
3ª medición	70 (65 -75)	71 (65 – 76)		
4ª medición	74 (69 – 80)	75 (70 – 82)		

*Modelo ajustado por edad, clasificación antropométrica en la primera medición, ganancia de peso, nuliparidad, raza negra, historia de tabaquismo, antecedentes de DM, DM gestacional, antecedente de enfermedades autoinmunes, periodo intergenésico > 10 años, historia personal de PE, historia familiar de PE.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de las gestantes de acuerdo con el diagnóstico al finalizar el embarazo y el consumo o no de ASA

Variable	No THAE		Hipertensión Gestacional		Preeclampsia	
	Sin ASA 1200 (64.1%)	Con ASA 461 (24.6%)	Sin ASA 52 (2.8%)	Con ASA 40 (2.1%)	Sin ASA 61 (3.3%)	Con ASA 59 (3.2%)
Edad*	27 (23 – 30)	29 (24 – 34)	29 (25 – 33)	30 (27 – 34)	27 (25 – 30)	28 (24 – 32)
IMC inicial						
IMC adecuado EG	588 (49%)	159 (34.5%)	21 (40.4%)	10 (25%)	22 (36.1%)	19 (32.2%)
Bajo peso EG						
Sobrepeso EG	150 (12.5%)	30 (6.5%)	1 (1.9%)	14 (35%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)
Obesidad EG	375 (31.3%)	174 (37.7%)	4 (7.7%)	16 (40%)	32 (52.5%)	23 (38.9%)
	87 (7.3%)	98 (21.3%)			6 (9.8%)	16 (27.1%)
Ganancia de peso	9 (6 – 12)	8 (6 – 11)	9 (7 – 12)	8 (6 – 11)	7.5 (5.5 – 10.5)	9 (5 – 11)
Edad gestacional al inicio de ASA*	-	12 (10 – 14)	-	12 (10 – 14)	-	11 (10 – 14)
Edad gestacional al inicio de ASA						
<12 semanas	-	202 (43.8%)	-	17 (42.5%)	-	34 (57.6%)
12+1 - 15+6						
16 - 19+6		199 (43.2%)		18 (45%)		17 (28.8%)
20 – 24				-		
>24 semanas		-		2 (5.0%)		-
		49 (10.6%)		3 (7.5%)		6 (10.2%)
		11 (2.4%)				2 (3.4%)
Gestaciones						
Primigestante	660 (55.0%)	237 (51.4%)	34 (65.4%)	21 (52.5%)	46 (75.4%)	36 (61.0%)
Raza Negra	22 (1.8%)	14 (3.0%)	1 (1.9%)	1 (2.5%)	2 (3.3%)	5 (8.5%)
Historia de Tabaquismo	131 (10.9%)	70 (15.2%)	7 (13.5%)	8 (20.0%)	12 (19.7%)	7 (11.9%)
Tabaquismo gestacional	13 (9.9%)	12 (17.1%)	0	1 (12.5%)	1 (8.3%)	0
Consumo de medicamentos Antihipertensivos (Nifedipino)	3 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
Antecedente de diabetes	6 (0.5%)	5 (1.1%)	0	1 (2.5%)	0	2 (3.4%)

Variable	No THAE		Hipertensión Gestacional		Preeclampsia	
	Sin ASA 1200 (64.1%)	Con ASA 461 (24.6%)	Sin ASA 52 (2.8%)	Con ASA 40 (2.1%)	Sin ASA 61 (3.3%)	Con ASA 59 (3.2%)
Diabetes gestacional	59 (4.9%)	36 (7.8%)	7 (13.5%)	3 (7.5%)	1 (1.6%)	9 (15.3%)
Antecedente de enf autoinmunes	1 (0.1%)	7 (1.5%)	0	1 (2.5%)	0	0
Periodo intergenésico > 10 años	68 (5.7%)	48 (10.4%)	5 (9.6%)	3 (7.5%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)
Historia personal de PE	7 (0.6%)	26 (5.6%)	1 (1.9%)	1 (2.5%)	2 (3.3%)	7 (11.9%)
Historia Familiar de PE	191 (15.9%)	177 (38.4%)	8 (15.4%)	18 (45%)	8 (13.1%)	33 (55.9%)
Enfermedad renal crónica	2 (0.2%)	0	0	0	0	0
Enfermedad tiroidea	105 (8.8%)	61 (13.2%)	7 (13.5%)	6 (15.0%)	5 (8.2%)	5 (8.5%)

Tabla 4. Valores de las variables de rigidez arterial a lo largo de la gestación de acuerdo con el desarrollo o no de trastornos hipertensivos y el consumo o no de ASA

Variable hemodinámica	Sin THAE		Hipertensión Gestacional		Preeclampsia	
	Sin ASA 1200 (64.1%)	Con ASA 461 (24.6%)	Sin ASA 52 (2.8%)	Con ASA 40 (2.1%)	Sin ASA 61 (3.3%)	Con ASA 59 (3.2%)
lax (%)						
1ª medición	11.6 (7.0 – 17.2)	12.2 (7.6 – 17.9)	13.5 (5.1 – 17.9)	15.8 (8.4 – 23.2)	14.6 (8.3 – 19.4)	14.2 (8.7 – 24.0)
2ª medición	5.6 (2.2 – 10.2)	7.5 (2.7 – 12.2)	7.4 (2.0 – 14.1)	7.1 (3.5 – 11.5)	6.7 (2.7 – 12.7)	10.4 (4.5 – 18.7)
3ª medición	3.5 (-0.1 – 8.2)	4.1 (0.4 – 9.0)	2.8 (0.7 – 8.9)	4.1 (0.8 – 10.4)	9.5 (2.9 – 14.5)	12.4 (4.2 – 16.2)
4ª medición	6.1 (1.6 – 11.2)	7.8 (3.0 – 13.4)	10.5 (2.8 – 18.9)	12.5 (4.4 – 19.8)	16.4 (6.5 – 28.3)	10.5 (1.6 – 20.5)
VOP (m/s)						
1ª medición	6.5 (6.1 – 7.0)	6.6 (6.1 – 7.2)	6.9 (6.5 – 7.4)	7.0 (6.5 – 7.7)	6.5 (6.0 – 7.1)	7.0 (6.4 – 7.5)
2ª medición	6.3 (5.9 – 6.8)	6.4 (6.0 – 7.0)	6.7 (6.2 – 7.2)	7.0 (6.3 – 7.5)	6.4 (5.9 – 7.0)	7.0 (6.5 – 7.6)
3ª medición	6.4 (5.9 – 7.0)	6.6 (6.1 – 7.2)	6.9 (6.4 – 7.6)	7.2 (6.6 – 8.0)	6.6 (6.1 – 7.1)	6.9 (6.4 – 7.8)
4ª medición	6.7 (6.2 – 7.4)	7.0 (6.4 – 7.7)	7.4 (6.9 – 8.1)	7.8 (7.0 – 9.0)	7.0 (6.5 – 8.1)	7.6 (7.2 – 8.4)
PAC mmHg						
1ª medición	90.5 (84.2 – 96.9)	92.3 (85.9 – 97.9)	98.6 (93.1 – 106.2)	96.9 (92.7 – 103.9)	95 (89.4 – 102.1)	99.3 (93.3 – 110.1)
2ª medición	87.2 (81.4 – 93.1)	88.5 (82.3 – 94.8)	98 (91.8 – 102.6)	93.3 (88.4 – 98.9)	95.1 (91 – 100.7)	97.1 (89.3 – 105.5)
3ª medición	88.5 (83 – 94.2)	88.9 (82.6 – 95.6)	95.9 (90.6 – 102.1)	91.9 (87.1 – 98.7)	97.8 (94.2 – 104.5)	99.6 (92.4 – 106.5)
4ª medición	93.9 (87.7 – 100.4)	94.3 (88.7 – 101.3)	102.8 (96.4 – 116.4)	102.2 (97.1 – 111.7)	112.8 (98.1 – 127)	107.5 (97.6 – 121.6)
PAS mmHg						
1ª medición	102 (95 – 108)	104 (97 – 109)	114 (104 – 117)	108 (104 – 112)	106 (103 – 111)	111 (104 – 118)
2ª medición	102 (95 – 108)	103 (95 – 109)	114 (103 – 117)	107 (103 – 112)	110 (103 – 116)	110 (103 – 115)
3ª medición	104 (97 – 110)	104 (97 – 111)	111 (106 – 117)	105 (102 – 114)	112 (109 – 119)	112 (107 – 117)

Variable hemodinámica	Sin THAE		Hipertensión Gestacional		Preeclampsia	
	Sin ASA 1200 (64.1%)	Con ASA 461 (24.6%)	Sin ASA 52 (2.8%)	Con ASA 40 (2.1%)	Sin ASA 61 (3.3%)	Con ASA 59 (3.2%)
4ª medición	109 (103 – 115)	108 (103 – 116)	116 (109 – 124)	115 (109 – 121)	124 (116 – 135)	120 (115 – 130)
PAM mmHg						
1ª medición	70 (65 – 75)	71 (66 – 76)	77 (70 – 83)	75 (71 – 81)	73 (70 – 77)	77 (71 – 84)
2ª medición	68 (63 – 72)	68 (64 – 75)	77 (69 – 80)	73 (68 – 76)	74 (70 – 80)	75 (69 – 81)
3ª medición	69 (65 – 74)	70 (65 – 75)	76 (72 – 82)	72 (69 – 80)	77 (73 – 83)	77 (73 – 85)
4ª medición	73 (68 – 79)	74 (69 – 80)	83 (76 – 88)	81 (76 – 86)	87 (77 – 101)	85 (78 – 94)

Tabla 5. Diferencia entre las mediciones de las variables de rigidez arterial a lo largo de la gestación de acuerdo con el consumo o no de ASA y el diagnostico final de THAE (diferencia utilizando el sistema de ecuaciones estimables generalizadas GEE)

Variable	Sin THAE	Hipertensión Gestacional		Preeclampsia	
	Coeficiente GEE (IC 95%)	Coeficiente GEE (IC 95%)		Coeficiente GEE (IC 95%)	
	Diferencia sin ajuste	Diferencia sin ajuste	Diferencia con ajuste*	Diferencia sin ajuste	Diferencia con ajuste*
IAx (%)	1.1 (0.4 ; 1.8)	1.8 (-1.4 ; 5.0)	0.7 (-3.2 ; 4.7)	1.5 (-1.7 ; 4.7)	1.3 (-2.4 ; 4.9)
VOP (m/s)	0.2 (0.1 ; 0.3)	0.2 (-0.1 ; 0.5)	0.1 (-0.2 ; 0.5)	0.5 (0.3 ; 0.8)	0.4 (0.1 ; 0.6)
PAC mmHg	1.3 (0.4 ; 2.1)	-2.2 (-5.1 ; 0.8)	-2.4 (-5.7 ; 0.9)	2.2 (-1.3 ; 5.7)	-0.6 (-4.5 ; 3.3)
PAS mmHg	0.8 (-0.2 ; 1.7)	-3.6 (-6.6 ; -0.6)	-3.1 (-6.5 ; 0.3)	1.2 (-1.5 ; 4.0)	-1.2 (-4.4 ; 1.9)
PAM mmHg	0.8 (0.1 ; 1.5)	-2.1 (-4.7 ; 0.4)	-2.0 (-5.1 ; 1.2)	1.8 (-0.8 ; 4.5)	-0.5 (-3.4 ; 2.5)

*Modelo ajustado por edad, clasificación antropométrica en la primera medición, ganancia de peso, nuliparidad, raza negra, historia de tabaquismo, antecedentes de DM, DM gestacional, antecedente de enfermedades autoinmunes, periodo intergenésico > 10 años, historia personal de PE, historia familiar de PE.

9. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES.

Nubia Samara Guzmán Ibarra:

Médico y cirujano. Residente de ginecología y obstetricia. Universidad de Antioquia.
Rol del investigador: Concepción y diseño, adquisición de datos e información, análisis e interpretación de datos, planeación del artículo, aprobación final.

Hanyia Johana Zapata Zapata:

Médico y cirujano. Residente de ginecología y obstetricia. Universidad de Antioquia.
Rol del investigador: Concepción y diseño, adquisición de datos e información, análisis e interpretación de datos, planeación del artículo, aprobación final.

Liliana Isabel Gallego Vélez:

Médico y cirujano. Especialista en ginecología y obstetricia. Docente de la Universidad de Antioquia.
Rol del investigador: Concepción y diseño, análisis e interpretación de datos, planeación del artículo, aprobación final.

Johana Ascuntar Tello:

Profesional en gerencia de sistemas de información en salud. Especialista en sistemas de información geográfica y estadística.
Rol del investigador: Concepción y diseño, adquisición de datos e información, análisis e interpretación de datos, planeación del artículo, aprobación final.

Paola Jاسبón Calle:

Médico y cirujano. Especialista en ginecología y obstetricia. EPS Sura y Clínica Del Prado.
Rol del investigador: Concepción y diseño, adquisición de datos e información, análisis e interpretación de datos, aprobación final.

Fabián Alberto Jaimes Barragán:

Médico y cirujano. Especialista en medicina interna, magister en epidemiología clínica y doctor en epidemiología para enfermedades infecciosas. Docente de la Universidad de Antioquia.
Rol del investigador: Concepción y diseño, análisis e interpretación de datos, planeación del artículo, aprobación final.

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Trabajo financiado por COLCIENCIAS. Código 111574454956, convocatoria 744 de 2016. Presentado en Jornadas de Investigación Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín, 27 de mayo de 2020.