

Efecto de ácido acetilsalicílico sobre la rigidez arterial en el embarazo en una población colombiana: estudio de cohorte prospectivo

 Nubia Samara Guzmán Ibarra,¹  Hanyia Johana Zapata Zapata,¹  Liliana Isabel Gallego Vélez,¹  Johana Ascuntar Tello,²  Paula Jاسبón Calle,³  Fabián Jaimes Barragán.^{2,4}

RESUMEN

Objetivo: Estimar el efecto del consumo de ácido acetilsalicílico sobre variables hemodinámicas y de rigidez arterial en diferentes momentos de la gestación y sobre el desarrollo de trastornos hipertensivos.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo, incluyó 1800 mujeres con gestaciones de 17 semanas o menos, sin antecedente de hipertensión; 487 (27 %) recibieron 100 mg/día de ácido acetilsalicílico antes de la semana 16. Las variables fueron medidas en cuatro momentos de la gestación. El efecto del consumo se estimó usando el modelo de ecuaciones estimables generalizadas, ajustado por variables de confusión.

Resultados: Los niveles basales de las variables fueron mayores en el grupo que recibió ácido acetilsalicílico, pero sin diferencia en la tasa de cambio al ser ajustada. Las diferencias ajustadas del índice de aumento aórtico, velocidad de onda de pulso, presión sistólica aórtica central, presión arterial sistólica y presión arterial media, entre pacientes que consumieron ácido acetilsalicílico y quienes no lo consumieron fue 0,5 % (-0,2; 1,3); 0,1 m/s (-0,02; 0,1), 0,9 mm Hg (-0,1; 1,8) 0,7 mm Hg (-0,2; 1,6) y 0,6 mm Hg (-0,2; 1,4), respectivamente. En las pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico y desarrollaron preeclampsia, se encontró un aumento promedio ajustado de 0,3 m/s (IC 95 %: 0,1; 0,5) entre cada medición de la velocidad de onda de pulso.

Conclusiones: En mujeres que recibieron ácido acetilsalicílico y desarrollaron preeclampsia, se encontró un aumento en el cambio promedio ajustado de la velocidad de onda de pulso, indicando que el consumo del ácido acetilsalicílico no disminuyó la rigidez arterial.

Palabras clave: Aspirina, Rigidez vascular, Preeclampsia, Hipertensión inducida en el embarazo.

Effect of acetylsalicylic acid on arterial stiffness in pregnancy in a Colombian population: prospective cohort study

SUMMARY

Objective: To estimate the effect of acetylsalicylic acid consumption on hemodynamic variables and arterial stiffness at different times of gestation and the development of hypertensive disorders.

Methods: Prospective cohort study included 1800 women with pregnancies of 17 weeks or less, with no history of hypertension; 487 (27%) received 100 mg/day of acetylsalicylic acid before week 16. The variables were measured at four points of gestation. The effect of consumption was estimated using the model of generalized estimable equations, adjusted for confounding variables.

Results: Baseline levels of the variables were higher in the group receiving acetylsalicylic acid, but with no difference in the rate of change when adjusted. The adjusted differences in aortic increase index, pulse wave velocity, central aortic systolic pressure, systolic blood pressure, and mean arterial pressure, between patients who consumed acetylsalicylic acid and those who did not consume was 0.5% (-0.2, 1.3); 0.1 m/s (-0.02; 0.1), 0.9 mm Hg (-0.1; 1.8), 0.7 mm Hg (-0.2, 1.6) and 0.6 mm Hg (-0.2, 1.4), respectively. In patients who received acetylsalicylic acid and developed preeclampsia, an adjusted average increase of 0.3 m/s (95% CI 0.1, 0.5) was found between each measurement of pulse wave velocity.

Conclusions: In women who received acetylsalicylic acid and developed preeclampsia, an increase in the adjusted average change in pulse wave velocity was found, indicating that consumption of acetylsalicylic acid did not decrease arterial stiffness.

Keywords: Aspirin, Vascular stiffness, Preeclampsia, Induced hypertension in pregnancy.

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ²Grupo académico de epidemiología clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ³EPS Sura y Clínica Del Prado, Medellín, Colombia. ⁴Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Correo de correspondencia: liliana.gallego@udea.edu.co

Forma de citar este artículo: Guzmán-Ibarra NS, Zapata Zapata HJ, Gallego Vélez LI, Ascuntar Tello J, Jاسبón Calle P, Jaimes Barragán F. Efecto de ácido acetilsalicílico sobre la rigidez arterial en el embarazo en una población colombiana: estudio de cohorte prospectivo. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022; 82(3): 309-321. https://doi.org/10.51288/00820306

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THAE) ocurren en el 5 % a 10 % de todos los embarazos (1). En América Latina y el Caribe, causaron el 22,1 % de las muertes maternas (2), en

Colombia aportaron el 18,2 %, ocupando el segundo lugar entre las causas directas de muerte materna (3). En los trastornos hipertensivos se altera la función arterial, esta puede evaluarse con los índices de rigidez arterial y de función endotelial (4).

La rigidez arterial parece estar aumentada en la preeclampsia durante y después del embarazo (5, 6), esta se refiere a la disminución de la distensibilidad de la pared arterial (7) y puede estimarse, de forma no invasiva, midiendo la velocidad de onda de pulso (VOP), el índice de aumento aórtico (IAX) y la presión sistólica aórtica central (PAC) (4, 8). Entre los mecanismos que explican el aumento de la rigidez arterial, se han descrito cambios en la matriz extracelular vascular por disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico, asociados a la pérdida de la función endotelial (9).

Es conocido que en la preeclampsia ocurre una disfunción endotelial sistémica materna (10-12), que se asocia a un aumento del tromboxano A2 plaquetario y a una disminución en la producción endotelial de prostaciclina I2 (13,14). En mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, la profilaxis con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) tiene efecto preventivo (15-18); aunque el principal mecanismo sugerido para ese efecto es la inhibición en la producción de tromboxano A2, sin afectar la síntesis de prostaciclina I2 (19, 20), también se han encontrado otros mecanismos que contribuyen a la prevención de la disfunción endotelial celular (21-23). La función endotelial es evaluada midiendo, por ultrasonido, la dilatación mediada por el flujo en la arteria braquial (4); en pacientes con preeclampsia, el ASA, a dosis baja, aumenta significativamente este parámetro, lo que significa que puede mejorar la función endotelial (24).

Se ha encontrado que la administración de aspirina tiene un efecto favorable en la rigidez aórtica en

pacientes hipertensos y en otros individuos (25). El impacto de dosis bajas de aspirina en los índices de rigidez arterial, específicamente en las embarazadas, no es claro; estudios que han evaluado la rigidez arterial han excluido a aquellas que están usando ASA (25-28) o no informan el uso (8), se considera que existe un vacío del conocimiento en este asunto, y su estudio pudiera ampliar la información acerca de los mecanismos por los cuales el uso de ASA tiene beneficios en la prevención de preeclampsia.

Como hipótesis se consideró que el consumo de ASA disminuye la rigidez arterial en gestantes. El objetivo del estudio fue estimar el efecto del consumo de ASA en las variables hemodinámicas y de rigidez arterial, evaluadas en diferentes momentos de la gestación, además se busca estimar el efecto con el desarrollo de trastornos hipertensivos durante la gestación.

MÉTODOS

Diseño de estudio y contexto

Estudio de cohorte prospectivo, derivado del estudio “Variables hemodinámicas y rigidez arterial en mujeres en riesgo de trastornos hipertensivos asociados al embarazo en la ciudad de Medellín” Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias) [Código 111574454956, convocatoria 744-2016], el cual reclutó pacientes entre abril de 2017 y marzo de 2019, con seguimiento hasta la finalización del embarazo.

Participantes

Se incluyeron mujeres mayores de 15 años, con gestación única, con ≤ 17 semanas de gestación, documentada por ecografía, y sin antecedente de hipertensión arterial; el límite de 17 semanas tenía como objetivo mejorar el reclutamiento de pacientes.

EFECTO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SOBRE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN EL EMBARAZO EN UNA POBLACIÓN COLOMBIANA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO

Se excluyeron pacientes con hipertensión arterial detectada antes de la semana 20 de gestación, con feto con malformaciones mayores y/o incompatibles con la vida, imposibilidad de realizar medición en miembro superior derecho por cualquier alteración física, negativa de la paciente para participar y pacientes que se les inicio ASA en la semana 16 o más.

Definición de variables

Variables de desenlace:

- Índice de aumento aórtico: es el cálculo de la diferencia entre las amplitudes de la onda sistólica refleja y la onda sistólica de avance sobre la presión de pulso y multiplicado por 100 (29). Se expresa en porcentaje.
- Velocidad de onda de pulso: es una medida de la velocidad con que se desplaza la onda de presión en un segmento arterial (30); a mayor rigidez de la aorta, mayor velocidad con la que viaja la onda. Se expresa en metros por segundo.
- Presión arterial central (PAC): presión arterial en la raíz aórtica o al inicio de la subclavia izquierda (29). Se expresa en mm de Hg.

Variable de exposición: consumo de 100 mg de ASA antes de la semana 16, expresado por la paciente durante el seguimiento y verificado en la historia clínica, por fecha y edad gestacional de inicio. La prescripción del ASA fue decisión de los médicos de control prenatal según los factores de riesgo para preeclampsia (18) y los investigadores no tuvieron ninguna influencia.

Variables de confusión: edad; nuliparidad; antecedente personal y familiar de preeclampsia; clasificación antropométrica (primera medición); ganancia de peso en la gestación; raza negra; tabaquismo; historia

de diabetes; diabetes gestacional; enfermedades autoinmunes; periodo intergenésico ≥ 10 años.

Mediciones y fuente de los datos

Auxiliares de enfermería realizaron el proceso de tamización, selección, entrevista y medición de variables hemodinámicas en 4 momentos: 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 estandarizaron las mediciones con el equipo Arteriograph® (TensioMed Ltd, Budapest, Hungría), en el brazo derecho, en decúbito lateral izquierdo, sin situaciones estresantes, y con un reposo de 5 minutos. Se determinó la calidad de la medición mediante la desviación estándar de la VOP con valores menores a 0,7 m/s.

El diagnóstico final y los desenlaces fueron determinados mediante la revisión de historias clínicas de la atención del parto por los investigadores, quienes no participaron en la atención de las pacientes ni conocían los resultados de las variables hemodinámicas.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra para este estudio fue por conveniencia siendo dependiente de las consideraciones de la cohorte original, con un total de 1800 pacientes con seguimiento hasta el parto.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como proporciones y las variables cuantitativas como mediana y rangos intercuartílicos. Las diferencias en el cambio promedio de las variables hemodinámicas y de rigidez arterial entre las pacientes que recibieron ASA y las que no, se estimaron por medio del modelo

de ecuaciones estimables generalizadas (EEG), asumiendo una correlación intercambiable entre las mediciones repetidas y una pérdida al azar en caso de valores faltantes (31, 32), además, se ajustó el modelo con variables de confusión. Este mismo análisis se realizó por subgrupos: pacientes sin desenlace de trastornos hipertensivos, pacientes que desarrollaron hipertensión gestacional, pacientes que desarrollaron preeclampsia. Los resultados se presentan como coeficientes con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95 %. Todos los análisis se realizaron con el software Stata®V14.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por los comités de ética de la Universidad de Antioquia, la Entidad Promotora de Salud SURA y las instituciones donde las pacientes presentaron el parto; se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes.

RESULTADOS

Resultaron elegibles 2478 pacientes, de ellas 1913 cumplieron con los criterios de inclusión, de las cuales 64 (3,3 %) presentaron aborto y 49 (2,6 %) se perdieron del seguimiento. En total se confirmaron 1800 partos, de las cuales 487 recibieron ASA (27 %) (Figura 1).

La mediana de la edad fue de 27 años (rango intercuartílico (RIQ) 24 - 31) y el 11,7 % (n = 211) tenían obesidad, de las cuales 114 recibieron ASA. El 12,6 % (n = 226) refirieron historia de tabaquismo y 26 de ellas (11,5 %) consumieron cigarrillo durante el embarazo. El 22,6 % (n = 406) tenían antecedente familiar de preeclampsia, de ellas 199 recibieron ASA. Solo un 2,2 % tuvieron historia personal de preeclampsia y 30 recibieron ASA (Tabla 1).

En el comportamiento de las variables hemodinámicas y de rigidez arterial en las 4 mediciones, se encontraron

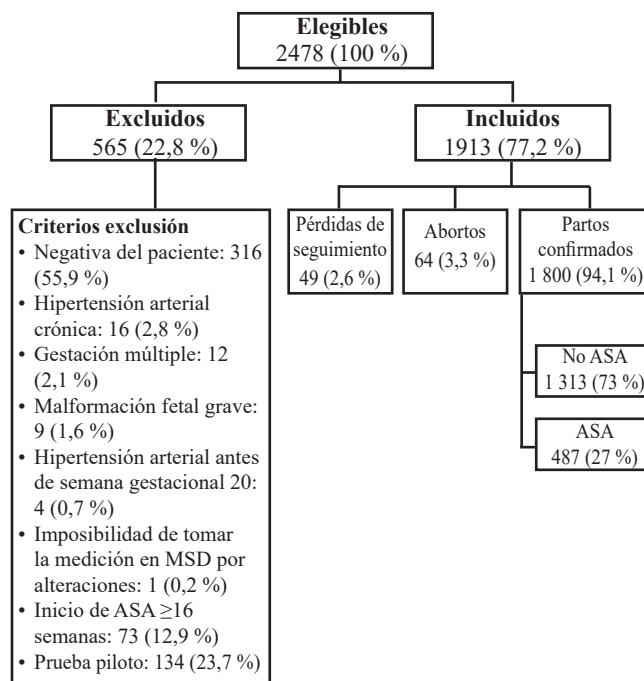


Figura 1. Población del estudio. ASA: ácido acetilsalicílico; MSD: miembro superior derecho.

valores basales superiores en todas las variables en el grupo de pacientes que tomaron ASA (Tabla 2). Las variables hemodinámicas y de rigidez arterial tienen un patrón de descenso inicial con posterior aumento en la tercera y cuarta medición (Gráficos 1 al 5).

Mediante el modelo EEG se observa que en las gestantes que recibieron ASA hay un aumento promedio con diferencias estadísticas en las variables IAX, VOP, PAC, presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial media (PAM), entre cada medición, indicando 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 por variables de confusión, esta diferencia estadística se pierde (Tabla 2).

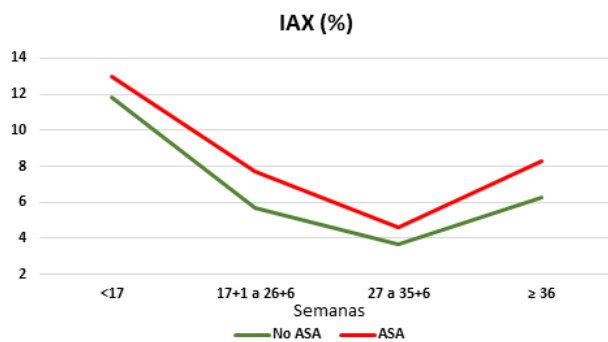
Se encontró que 199 (11,1 %) pacientes desarrollaron THAE, 87 (4,8 %) desarrollaron hipertensión gestacional, de ellas 35 recibieron ASA. El 6,2 % (n = 112) desarrollaron preeclampsia de las cuales 51 recibieron ASA (Tabla 3).

*EFECTO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SOBRE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN EL EMBARAZO
EN UNA POBLACIÓN COLOMBIANA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO*

Tabla1. Características demográficas y clínicas de las gestantes de acuerdo con el consumo o no de ácido acetilsalicílico

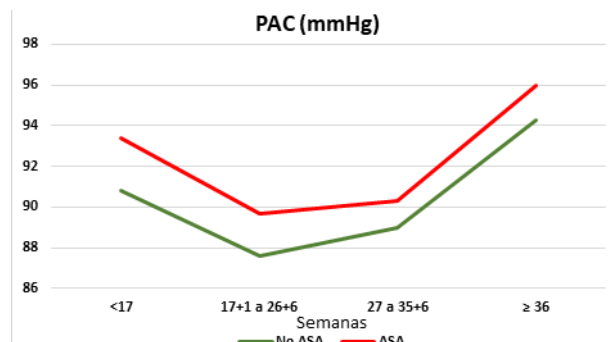
Variable	Total 1800 (100 %)	No ASA 1313 (73 %)	ASA 487 (27 %)
Edad (años) *	27 (24 – 31)	27 (23 – 30)	29 (25 – 34)
IMC inicial			
IMC adecuado EG	879 (43,8 %)	631 (48,1 %)	158 (32,4 %)
Bajo peso EG	180 (10 %)	152 (11,6 %)	28 (5,8 %)
Sobrepeso EG	620 (34,4 %)	433 (33,0 %)	187 (38,4 %)
Obesidad EG	211 (11,7 %)	97 (7,4 %)	114 (23,4 %)
Ganancia de peso (kg)*	9 (6 - 12)	9 (6 - 12)	8 (6 - 11)
Edad gestacional (semanas) de inicio de ASA*	11 (10 - 13)	-	11 (10 - 13)
Primigesta	998 (55,4 %)	740 (56,4 %)	258 (55,4 %)
Raza negra	45 (2,5 %)	25 (1,9 %)	20 (4,1 %)
Historia de tabaquismo	226 (12,6 %)	150 (11,4 %)	76 (15,6 %)
Tabaquismo gestacional (n=226)	26 (11,5 %)	14 (9,3 %)	12 (15,8 %)
Consumo de medicamentos antihipertensivos (nifedipino)	4 (0,2 %)	3 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Antecedente de diabetes	14 (0,8 %)	6 (0,5 %)	8 (1,6 %)
Diabetes gestacional	111 (6,2 %)	67 (5,1 %)	44 (9 %)
Antecedente de enfermedades autoinmunes	9 (0,5 %)	1 (0,1 %)	8 (1,6 %)
Periodo intergenésico \geq 10 años	120 (6,7 %)	75 (5,7 %)	45 (9,2 %)
Historia personal de PE	40 (2,2 %)	10 (0,8 %)	30 (6,2 %)
Historia familiar de PE	406 (22,6 %)	207 (15,8 %)	199 (40,9 %)
Enfermedad renal crónica	2 (0,1 %)	2 (0,2 %)	0

*Mediana (rango intercuartílico); ASA: ácido acetilsalicílico; IMC: índice de masa corporal; EG: edad gestacional; PE: preeclampsia



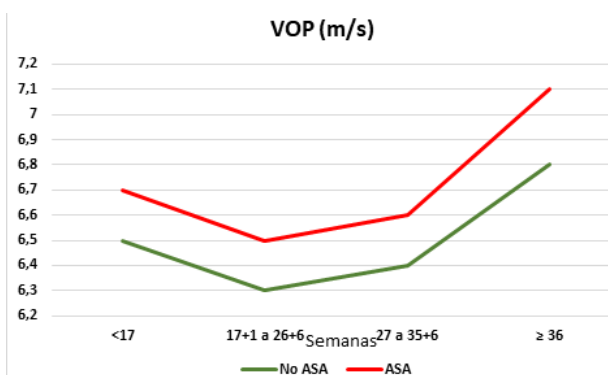
IAX: índice de aumento aórtico; ASA: ácido acetilsalicílico

Gráfico 1. Comportamiento del índice de aumento aórtico a lo largo de la gestación de acuerdo con el consumo o no de ácido acetilsalicílico



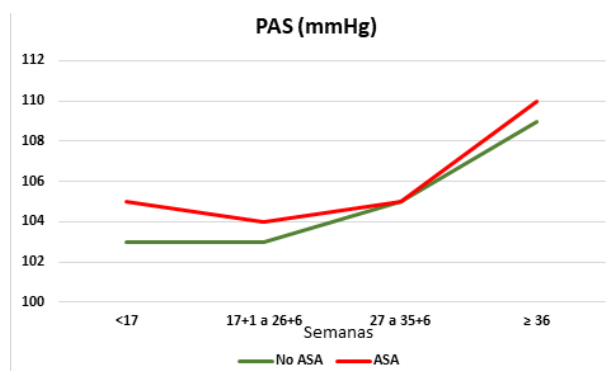
PAC: presión sistólica aórtica central; ASA: ácido acetilsalicílico

Gráfico 3. Comportamiento de la presión sistólica aórtica central a lo largo de la gestación de acuerdo con el consumo o no de ácido acetilsalicílico



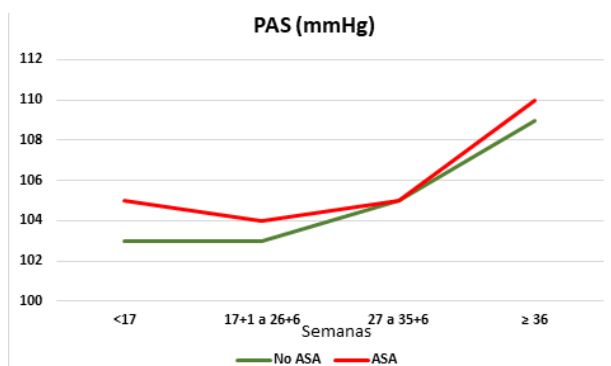
VOP: velocidad de onda de pulso; ASA: ácido acetilsalicílico

Gráfico 2. Comportamiento de la velocidad de onda de pulso a lo largo de la gestación de acuerdo con el consumo o no de ácido acetilsalicílico



PAS: presión arterial sistólica; ASA: ácido acetilsalicílico

Gráfico 4. Comportamiento de la presión arterial sistólica a lo largo de la gestación de acuerdo con el consumo o no de ácido acetilsalicílico



PAM: presión arterial media; ASA: ácido acetilsalicílico

Gráfico 5. Comportamiento de la presión arterial media a lo largo de la gestación de acuerdo con el consumo o no de ácido acetilsalicílico

*EFECTO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SOBRE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN EL EMBARAZO
EN UNA POBLACIÓN COLOMBIANA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO*

Tabla 2. Valores y diferencia entre las mediciones de las variables hemodinámicas y de rigidez arterial a lo largo de la gestación de acuerdo con el consumo o no de ácido acetilsalicílico

Variable hemodinámica	No ASA 1313 (73 %)	ASA 487 (27 %)	Diferencia sin ajuste	Diferencia con ajuste*
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	Coficiente (IC 95 %)	Coficiente (IC 95 %)
Índice de aumento aórtico - IAX (%)				
1ª medición	11,8 (7,0 - 17,4)	13 (7,9 - 18,8)	1,5 (0,8 - 2,2)	0,5 (-0,2 - 1,3)
2ª medición	5,7 (2,2 - 10,4)	7,7 (2,9 - 12,7)		
3ª medición	3,7 (-0,02 - 8,6)	4,6 (0,7 - 9,9)		
4ª medición	6,3 (1,7 - 11,8)	8,3 (3,3 - 14,9)		
Velocidad de onda de pulso - 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 (-0,02 - 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)		
Presión sistólica aórtica central - PAC (mm de Hg)				
1ª medición	90,8 (84,4 - 97,6)	93,4 (87,2 - 100,2)	2,0 (1,2 - 2,9)	0,9 (-0,1 - 1,8)
2ª medición	87,6 (81,9 - 94,0)	89,7 (83,3 - 96,3)		
3ª medición	89,0 (83,5 - 95,3)	90,3 (83,7 - 97,3)		
4ª medición	94,3 (88,2 - 101,5)	96 (89,8 - 104)		
Presión arterial sistólica - PAS (mm de Hg)				
1ª medición	103 (96 - 109)	105 (98 - 110)	1,4 (0,6 - 2,3)	0,7 (-0,2 - 1,6)
2ª medición	103 (95 - 109)	104 (97 - 110)		
3ª medición	105 (98 - 111)	105 (98 - 111)		
4ª medición	109 (103 - 116)	110 (104 - 118)		
Presión arterial media - PAM (mm de Hg)				
1ª medición	70 (65 - 75)	72 (67 - 77)	1,4 (0,7 - 2,1)	0,6 (-0,2 - 1,4)
2ª medición	68 (64 - 73)	69 (64 - 76)		
3ª medición	70 (65 - 75)	71 (65 - 76)		
4ª medición	74 (69 - 80)	75 (70 - 82)		

ASA: ácido acetilsalicílico; RIQ: rango intercuartílico; IC: intervalo de confianza.

*Modelo ajustado por edad, clasificación antropométrica (primera medición), ganancia de peso, nuliparidad, raza negra, tabaquismo, antecedentes de diabetes, diabetes gestacional, antecedente de enfermedades autoinmunes, periodo intergenésico ≥ 10 años, historia personal y 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 ácido acetilsalicílico

Variable	No THAE n (%) 1601 (88,9 %)		Hipertensión gestacional n (%) 87 (4,8 %)		Preeclampsia n (%) 112 (6,2 %)	
	Sin ASA 1200 (66,7)	Con ASA 401 (22,3)	Sin ASA 52 (2,9)	Con ASA 35 (1,9)	Sin ASA 61 (3,4)	Con ASA 51 (2,8)
Edad (años)*	27 (23 - 30)	29 (24 - 34)	29 (25 - 33)	30 (26 - 35)	27 (25 - 30)	27 (24 - 31)
IMC inicial						
Adecuado EG	588 (49)	133 (33,2)	21 (40,4)	8 (22,9)	22 (36,1)	17 (33,3)
Bajo peso EG	150 (12,5)	27 (6,7)	1 (1,9)	0	1 (1,6)	1 (2,0)
Sobrepeso EG	375 (31,3)	154 (38,4)	26 (50)	12 (34,3)	32 (52,5)	21 (41,2)
Obesidad EG	87 (7,3)	87 (21,7)	4 (7,7)	15 (42,9)	6 (9,8)	12 (23,5)
Ganancia de peso (kg)	9 (6 - 12)	8 (6 - 11)	9 (7 - 12)	8 (6 - 11)	7,5(5,5-10,5)	9 (5 - 11)
EG inicio de ASA*	-	11 (10 - 13)	-	12 (9 - 13)	-	11 (10 - 12)
Gestaciones primigesta	660 (55,0)	207 (51,6)	34 (65,4)	17 (48,6)	46 (75,4)	34 (66,7)
Raza negra	22 (1,8)	14 (3,5)	1 (1,9)	1 (2,9)	2 (3,3)	5 (9,8)
Historia de tabaquismo	131 (10,9)	63 (15,7)	7 (13,5)	7 (20,0)	12 (19,7)	6 (11,8)
Tabaquismo gestacional	13 (9,9)	11 (17,5)	0	1 (14,3)	1 (8,3)	0
Consumo de nifedipino	3 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Antecedente de diabetes	6 (0,5)	5 (1,3)	0	1 (2,9)	0	2 (3,9)
Diabetes gestacional	59 (4,9)	33 (8,2)	7 (13,5)	3 (8,6)	1 (1,6)	8 (15,7)
Antecedente de EAI	1 (0,1)	7 (1,8)	0	1 (2,9)	0	0
PIG ≥ 10 años						
68 (5,7)	41 (10,2)	5 (9,6)	3 (8,6)	2 (3,3)	1 (2,0)	
Historia personal de PE	7 (0,6)	24 (6,0)	1 (1,9)	1 (2,9)	2 (3,3)	5 (9,8)
Historia familiar de PE	191 (15,9)	155 (38,7)	8 (15,4)	14 (40)	8 (13,1)	30 (58,8)
Enfermedad renal crónica	2 (0,2)	0	0	0	0	0

*Mediana (rango intercuartílico), THAE: trastorno hipertensivo asociado al embarazo; ASA: ácido acetilsalicílico; IMC: índice de masa corporal; EG: edad gestacional, EAI: enfermedades autoinmunes; PIG: periodo intergenésico; PE: preeclampsia.

*EFECTO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SOBRE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN EL EMBARAZO
EN UNA POBLACIÓN COLOMBIANA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO*

El IAx inicia con valores más altos en los grupos que consumen ASA, una tendencia que se mantiene durante todas las mediciones en pacientes sin THAE. Para la VOP las medianas más altas también están en las que consumen ASA y esta tendencia se mantiene

en todas las mediciones y grupos. La PAC en aquellas que desarrollaron hipertensión gestacional y recibieron ASA, tenían medianas más bajas que se mantienen durante las 4 mediciones; este mismo comportamiento se observa para la PAS y PAM (Tabla 4).

Tabla 4. Valores de las variables de rigidez arterial a lo largo de la gestación de acuerdo con el desarrollo de trastornos hipertensivos y el consumo de ácido acetilsalicílico

Variable	No THAE n (%) 1601 (88,9)		Hipertensión gestacional n (%) 87 (4,8)		Preeclampsia n (%) 112 (6,2)	
	Sin ASA 1200 (66,7)	Con ASA 401 (22,3)	Sin ASA 52 (2,9)	Con ASA 35 (1,9)	Sin ASA 61 (3,4)	Con ASA 51 (2,8)
Índice de aumento aórtico - IAx (%) *						
1ª medición	11,6 (7,0 - 17,2)	12,7 (7,9 - 18,2)	13,5 (5,1 - 17,9)	13,3(8,0 - 19,3)	14,6 (8,3 - 19,4)	14,2 (8,6 - 23,8)
2ª medición	5,6 (2,2 - 10,2)	7,8 (2,8 - 12,4)	7,4 (2,0 - 14,1)	7,0 (2,4 - 10,2)	6,7 (2,7 - 12,7)	10,3 (4,7 - 17,7)
3ª medición	3,5 (-0,1 - 8,2)	4,4 (0,6 - 9,1)	2,8 (0,7 - 8,8)	3,7 (0,8 - 10,0)	9,5 (2,9 - 14,5)	11,4 (3,3 - 16,1)
4ª medición	6,1(1,6 - 11,2)	8,2 (3,6 - 14,3)	10,5 (2,8 - 18,9)	11,1 (3,0 - 17,8)	16,4 (6,5 - 28,3)	10,1 (1,6 - 18,7)
Velocidad de onda de pulso - VOP (m/s) *						
1ª medición	6,5 (6,1; 7,0)	6,7 (6,2; 7,2)	6,9 (6,5; 7,4)	7,0 (6,5; 7,5)	6,5 (6,0; 7,1)	6,9 (6,3; 7,4)
2ª medición	6,3 (5,9; 6,8)	6,5 (6,1; 7,0)	6,7 (6,2; 7,2)	7,0 (6,2; 7,5)	6,4 (5,9; 7,0)	6,9 (6,5; 7,3)
3ª medición	6,4 (5,9; 7,0)	6,6 (6,1; 7,3)	6,9 (6,4; 7,6)	7,2 (6,6; 8,0)	6,6 (6,1; 7,1)	6,8 (6,4; 7,5)
4ª medición	6,7 (6,2; 7,4)	7,0 (6,4; 7,7)	7,4 (6,9; 8,1)	7,9 (7,0; 9,0)	7,0 (6,5; 8,1)	7,5 (7,2; 8,4)
Presión sistólica aórtica central - PAC (mm Hg) *						
1ª medición	90,5 (84,2 - 96,9)	92,6 (86,4 - 98,3)	98,6 (93,1-106,2)	96,2 (92,4-104,6)	95 (89,4 - 102)	99,1 (92,6-107,8)
2ª medición	87,2 (81,4 - 93,1)	88,6 (82,3 - 95,1)	98 (91,8 - 102,6)	92,3 (88,2 - 98,7)	95 (91 - 100,7)	97 (87,8-105,2)
3ª medición	88,5 (83 - 94,2)	89 (82,4 - 95,7)	95,9 (90,6-102,1)	92,0 (87,1 - 98,7)	97,8 (94,2-104,5)	100 (93-106,5)
4ª medición	93,9 (87,7-100,4)	94,8 (88,9- 01,9)	102,8 (96,4; 116,4)	102,2 (97,5-111,7)	112,8 (98,1 - 127)	108,8 (98,1-121,6)
Presión arterial sistólica - PAS (mm Hg) *						
1ª medición	102 (95 - 108)	104 (97 - 109)	114 (104 - 117)	108 (104 - 116)	106 (103 - 111)	110 (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)	106 (102 - 114)	112 (109 - 119)	112 (108 - 117)
4ª medición	109 (103 - 115)	109(103 - 117)	116 (109 - 124)	116 (110 - 121)	124 (116 - 135)	120 (116 - 130)
Presión arterial media - PAM (mm Hg) *						
1ª medición	70 (65 - 75)	71 (66 - 76)	77 (70 - 83)	76 (71 - 82)	73 (70 - 77)	76 (70 - 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)	78 (73 - 85)
4ª medición	73 (68 - 79)	74 (69 - 81)	83 (76 - 88)	81 (76 - 86)	87 (77 - 101)	86 (78 - 94)

*Mediana (Rango intercuartílico); THAE: trastorno hipertensivo asociado al embarazo; ASA: ácido acetilsalicílico.

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 ácido acetilsalicílico y el diagnóstico final de trastorno hipertensivo asociado al embarazo

Variable	Sin THAE	Hipertensión gestacional		Preeclampsia	
	Coficiente (IC 95 %)	Coficiente (IC 95 %)		Coficiente (IC 95 %)	
	Diferencia sin ajuste	Diferencia sin ajuste	Diferencia con ajuste*	Diferencia sin ajuste	Diferencia con ajuste*
IAx (%)	1,3 (0,6 - 2,0)	0,98 (-2,2 - 4,1)	0,04 (-4,1 - 4,1)	0,7 (-2,4 - 3,9)	1,4 (-1,9 - 4,7)
VOP (m/s)	0,2 (0,1 - 0,3)	0,2 (-0,1 - 0,5)	0,1 (-0,3 - 0,5)	0,4 (0,2 - 0,7)	0,3 (0,1 - 0,5)
PAC (mm Hg)	1,4 (0,5 - 2,3)	-2,2 (-5,3 - 0,9)	-2,1 (-5,7 - 1,6)	2,0 (-1,7 - 5,6)	-0,4 (-4,5 - 3,8)
PAS (mm Hg)	0,95 (0,04 - 1,9)	-3,3 (-6,5; -0,2)	-2,6 (-6,1 - 0,9)	1,3 (-1,6 - 4,2)	-1,1 (-4,5 - 2,2)
PAM (mm Hg)	0,9 (0,1 - 1,6)	-1,9 (-4,7 - 0,8)	-1,4 (-4,7 - 1,9)	2,1 (-0,7 - 4,9)	-0,4 (-3,5 - 2,8)

THAE: trastorno hipertensivo asociado al embarazo; IAx: índice de aumento aórtico; VOP: velocidad de onda de pulso; PAC: presión sistólica aórtica central; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media

*Modelo ajustado por edad, clasificación antropométrica (primera medición), ganancia de peso, nuliparidad, raza negra, tabaquismo, antecedentes de diabetes, diabetes gestacional, antecedente de enfermedades autoinmunes, periodo intergenésico ≥ 10 años, historia personal y familiar de PE.

En pacientes sin THAE que recibieron ASA se presentó un aumento promedio estadísticamente significativo en las variables entre cada medición. Para las pacientes con hipertensión gestacional, solo en la variable PAS se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con una disminución promedio de -3,3 mm de Hg (IC 95 %: -6,5; -0,2) en pacientes que recibieron ASA; diferencia que se pierde al ajustar el modelo con las variables de confusión. Para el grupo de pacientes con preeclampsia, solo en la variable VOP se observa diferencia estadísticamente significativa, con un incremento promedio de 0,4 m/s (IC 95 %: 0,2; 0,7) en pacientes que recibieron ASA; diferencia que se mantiene con el ajuste (incremento promedio de 0,3 IC 95 %: 0,1; 0,5) (Tabla 5).

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que en las gestantes que recibieron ASA hubo un aumento promedio con diferencias estadísticas en las variables hemodinámicas

y de rigidez arterial entre cada medición, diferencias que se pierden al ajustar el modelo por variables de confusión. En el grupo que desarrolló preeclampsia, el consumo de ASA se asoció con un aumento independiente y estadísticamente significativo en el valor de la VOP (0,3 m/s IC 95 %: 0,1; 0,5) entre cada medición después de ser ajustado por variables de confusión. Los resultados indican que el consumo de ASA no se asoció con una disminución en los valores de las variables.

La VOP se considera el estándar de oro para medir la rigidez arterial y es un parámetro estudiado como predictor de preeclampsia o monitoreo de otras disfunciones vasculares maternas (33).

Un metaanálisis publicado por Osman y cols. (34), en 2018, con 9000 gestantes, encontró que aquellas que desarrollaron preeclampsia 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. Sin embargo, hubo gran heterogeneidad y no

EFECTO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SOBRE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN EL EMBARAZO EN UNA POBLACIÓN COLOMBIANA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO

hay acuerdo en los valores normales límite para la VOP e IAx, por lo cual los resultados deben interpretarse con cuidado.

El metaanálisis de Kirolos y cols. (35), publicado en 2019, estudió la función vascular en la preeclampsia por métodos no invasivos, encontrando en 14 estudios, hallazgos consistentes de aumento en las variables VOP e IAx antes, durante y hasta 2 a 3 años posparto.

Los resultados de estos metaanálisis concuerdan con algunos hallazgos de este 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 (25). En un estudio publicado por Pietri (25), en 2014, se estudiaron 30 pacientes con hipertensión de grado I, a 15 pacientes les dieron aspirina 160 mg y compararon contra placebo. La rigidez aórtica se evaluó midiendo la VOP del pulso carótida-femoral y el IAx ajustado por la frecuencia cardíaca (IAx 75). Las mediciones se realizaron al inicio y 2 semanas después del tratamiento. En el grupo de aspirina, hubo una reducción significativa en VOP (cambio neto: $-0,5$ m/s).

No hay estudios en mujeres hispanas 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 (36), que pretendía caracterizar los índices de rigidez arterial 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 tonometría de aplanación en el primer trimestre, luego cada 4 semanas y a las 6 semanas posparto. Fueron evaluadas la VOP carotídeo-femoral y la VOP carotídeo-radial.

De 152 pacientes, 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 para desarrollar preeclampsia (OR: 4,85; IC95 %: 0,5 - 41). En este estudio, el único de un perfil similar al presente, evaluaron variables hemodinámicas distintas y en una población muy pequeña.

Ya se ha probado el papel beneficioso del ASA cuando el mecanismo fisiopatológico es la insuficiencia placentaria (8). Los resultados 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 preeclampsia (8).

Las fortalezas del presente estudio incluyen un significativo tamaño de muestra, con bajo porcentaje de pérdidas (2,6 %), junto con un apropiado número de pacientes que recibieron ASA antes de la semana 16, tal y como sugiere la evidencia actual.

Dentro de las limitaciones del estudio se tiene que la prescripción del ASA dependía de la evaluación de los factores de riesgo que realizaba cada médico tratante. Adicionalmente, la adherencia al tratamiento no es fácil de evaluar y no está protocolizada en la atención.

Se concluye que, en gestantes que desarrollaron preeclampsia y recibieron ASA, se encontró un aumento promedio de $0,3$ m/s (IC 95 % 0,1; 0,5) entre cada medición de la VOP, indicando que el consumo del ASA no tuvo impacto en la reducción de la rigidez arterial. Los hallazgos de este estudio abren un interesante panorama de investigación, evidenciando la necesidad de estudios clínicos controlados en gestantes de diferentes grupos de riesgo, que permitan

evaluar el efecto del ASA, en diferentes dosis, en las variables de rigidez arterial durante el embarazo y el puerperio, y su efecto en la aparición de THAE.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Magee L, 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.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, *et al.* Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323-e33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
3. Instituto Nacional de Salud. Mortalidad materna (temprana). Periodo epidemiológico XIII. Colombia [Internet]; 2019 [consultado 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MORTALIDAD%20MATERNA%20PE%20XIII%202019.pdf>.
4. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A, International Working Group on Maternal H. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):324-331. DOI: 10.1002/uog.17565.
5. Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, *et al.* The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2012;30(1):17-33. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f.
6. Franz MB, Burgmann M, Neubauer A, Zeisler H, Sanani R, Gottsauner-Wolf M, *et al.* Augmentation index and pulse wave velocity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(8):960-966. DOI: 10.1111/aogs.12145.
7. Avolio A. Arterial Stiffness. *Pulse (Basel).* 2013;1(1):14-28. DOI: 10.1159/000348620.
8. 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. DOI: 10.1002/uog.11183.
9. Avolio A, Butlin M, Liu Y-Y, Viegas K, Avadhanam B, Lindsay G. Regulation of arterial stiffness: Cellular, molecular and neurogenic mechanisms. *Artery Research.* 2011;5(4):122-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.artres.2011.10.002>.
10. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999;222(3):222-235. DOI: 10.1046/j.1525-1373.1999.d01-139.x.
11. Wu F, Tian FJ, Lin Y, Xu WM. Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(4):258-271. DOI: 10.1111/aji.12454.
12. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta.* 2018;69:153-161. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.003.
13. Walsh SW. Low-dose aspirin: treatment for the imbalance of increased thromboxane and decreased prostacyclin in preeclampsia. *Am J Perinatol.* 1989;6(2):124-132. DOI: 10.1055/s-2007-999562.
14. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs.* 2017;77(17):1819-1831. DOI: 10.1007/s40265-017-0823-0.
15. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002;287(24):3183-3186. DOI: 10.1001/jama.287.24.3183.
16. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 30;2019(10):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
17. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for 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. DOI: 10.7326/M13-2844.
18. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):e44-e52. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002708.
19. Wang Y, Walsh SW. Aspirin inhibits both lipid peroxides and thromboxane in preeclamptic placentas. *Free Radical Biology and Medicine.* 1995;18(3):585-591. DOI: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00157-F](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00157-F).
20. Perneby C, Vahter M, Akesson A, Bremme K, Hjendahl P. Thromboxane metabolite excretion during

*EFECTO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SOBRE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN EL EMBARAZO
EN UNA POBLACIÓN COLOMBIANA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO*

- pregnancy--influence of preeclampsia and aspirin treatment. *Thromb Res.* 2011;127(6):605-606. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.01.005.
21. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, *et al.* Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment Modulates the Production of Cytokines and Improves Trophoblast Function in an in Vitro Model of Early-Onset Preeclampsia. *Am J Pathol.* 2016;186(12):3217-24. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.010.
 22. Gil-Villa AM, Norling LV, Serhan CN, Cordero D, Rojas M, Cadavid A. Aspirin triggered-lipoxin A4 reduces the adhesion of human polymorphonuclear neutrophils to endothelial cells initiated by preeclamptic plasma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2012;87(4-5):127-134. DOI: 10.1016/j.plefa.2012.08.003.
 23. Dutta S, Kumar S, Hyett J, Salomon C. Molecular targets of aspirin and prevention of preeclampsia and their potential association with circulating extracellular vesicles during pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4370. DOI: 10.3390/ijms20184370.
 24. Hashemi M, Baktash F, Heshmat-Ghahdarjani K, Zarean E, Bahrani S. Evaluation the effect of low-dose aspirin on endothelial dysfunction in preeclamptic patients. *J Res Med Sci.* 2016;21:131. DOI: 10.4103/1735-1995.196613.
 25. 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.* 2014;19(6):452-457. DOI: 10.1177/1358863X14556695.
 26. 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):2193-2200. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535435.
 27. 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):R518-R25. DOI: 10.1152/ajpregu.00514.2016.
 28. 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.* 2015;20(3):230-236. DOI: 10.1177/1358863X15571447.
 29. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-2605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254.
 30. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GÉ. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):426-444. DOI: 10.1016/S0895-7061(01)02319-6.
 31. Liang K, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika.* 1986;73(1):13-22. DOI: 10.1093/biomet/73.1.13 %J Biometrika.
 32. Ballinger GA. Using generalized estimating equations for longitudinal data analysis. *ORM.* 2004;7(2):127-50. DOI: 10.1177/1094428104263672.
 33. 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):1237-1263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>.
 34. 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):1005-1014. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001664.
 35. Kirolos S, Skilton M, Patel S, Arnott C. A systematic review of vascular structure and function in preeclampsia: Non-invasive assessment and mechanistic links. *Front Cardiovasc Med.* 2019;15(6):166. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00166.
 36. Phan K, Gomez Y, El-Messidi A, Gagnon R, Daskalopoulou S. PO-30 Effect of low-dose acetylsalicylic acid on arterial stiffness in high-risk pregnancies: An observational longitudinal study. *Artery Research.* 2016;16(C):97. DOI: 10.1016/j.artres.2016.08.033.

Recibido: 28 de enero de 2022

Aprobado: 22 de abril de 2022