

**EFEECTO DEL USO DE ASPIRINA EN GESTANTES CON SINDROME DE
HIPERAGREGABILIDAD PLAQUETARIA EN RELACIÓN CON LA EDAD
GESTACIONAL. HOSPITAL MILITAR CENTAL 2006 A 2009**

Vicente Jose Carmona¹, Sandra Gomez Ramos^{1 2*}

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Militar Central, Bogota, Colombia; ²
Programa de Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada, Bogota,
Colombia

RESUMEN

El presente estudio plantea como objetivo determinar el efecto que tiene el inicio del tratamiento con aspirina antes o igual a las 16 semanas y después de las 16 semanas en las gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria, con el fin de contribuir en el mejoramiento de los indicadores de morbilidad y mortalidad de la población Obstétrica atendida en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Militar Central.

La investigación es de carácter observacional, analítico, tipo cohorte, concurrente, basados en la población obstétrica que acudio al servicio de consulta externa entre enero de 2006 y septiembre de 2009, de las cuales 179 tenían criterios clínicos de padecer alguna condición trombofílica y a quienes se les solicitaron los estudios para trombofilia, incluyendo la curva de agregabilidad plaquetaria.

La administración de ASA antes de las 16 semanas de gestación a gestantes con SHAP, demostro que disminuye el riesgo de presentar preeclampsia y de que se obtengan recién nacidos de bajo peso en relación con las que se tratan después de las 16 semanas de gestación, mientras que en relación con los abortos y óbitos no

existió diferencia significativa en la administración o no de ASA

Palabras claves: Aspirina, embarazo, Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria o Síndrome de Plaqueta Pegajosa, preeclampsia, bajo peso.

*Correspondencia: sanmarcelago@yahoo.com. Código postal: Hospital Militar Central Trans 3 No 49-00 Servicio Ginecología y Obstetricia

**EFFECT OF ASPIRIN USE IN PREGNANT WOMEN WITH
HYPERAGGREGABILITY PLATELET IN CONNECTION WITH GESTACIONAL
AGE. HOSPITAL MILITAR CENTRAL 2006-2009**

ABSTRACT

The Syndrome of Platelet hyperaggregability It is a dominant autosomic plaquetary disorder, considered as one of the most frequent causes of trombóticos events (arterial as much venous).

The work must like objective determine the effect that has the treatment with aspirina that begins before or equal to the 16 weeks or after the 16 weeks in the pregnant ones with Syndrome of Platelet hyperaggregability . With the purpose of to contribute in improve the indicators of morbidity and mortality of the taken care of Obstetrical population in the Fetal Maternal Medicine Unit of the Central Military Hospital.

The investigation is of observacional, analytical character, type cohorte, contender. In which a population of 3391 pregnant ones was used of which 179 had clinical criteria to suffer some trombofílica condition to which the studies for trombofilia were asked for to them, including the curve of Platelet aggregability. A sample by convenience

was taken from 144 pregnant ones with that two rigid cohortes were satisfied, a with 72 pregnant ones with SHAP that initiated treatment with equal ASA or before the 16 weeks of gestation and one cohorte B with 72 pregnant ones with SHAP that initiated treatment with ASA after the 16 weeks of gestation.

The study threw that the ASA administration before the 16 weeks of gestation to pregnant with SHAP, diminishes the risk of presenting/displaying preeclampsia and from which they are obtained new born from low weight in relation to which they treat after the 16 weeks of gestation, whereas in relation to the abortions and deaths significant difference did not exist between pregnant .

Key Words: Aspirina, Pregnant, Síndrome de Hiperagregabilidad plaquetaria o Sticky Platelet Syndrome, preeclampsia, underweight newborn

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria (SHAP) o de Plaqueta Pegajosa (SPP), es un desorden plaquetario autosómico dominante, se considera que su alteración se debe a la presencia de un polimorfismo genético en los receptores plaquetarios específicamente de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, la cual presenta dos subunidades el CD41 y CD61, el polimorfismo en subunidad CD61 se traduce en la sustitución de una leucina por una prolina (Leu [PL^{A1}] a Pro [PL^{A2}]) ésta se presenta en un 26.1%, la PL^{A1/A1} en un 71,5% y el que genera mayor riesgo de trombosis arterial es el PL^{A2/A2} en un 2,5%.¹

Se considera que SPP es probablemente la segunda coagulopatía hereditaria más común después de la Resistencia a la Proteína C Activada (RPCA) que ocasiona trombosis venosa y además, parece ser la coagulopatía hereditaria que más comúnmente produce trombosis arterial.²

El trabajo tiene como objetivo determinar el efecto que tiene el tratamiento con aspirina que se inicia antes o igual a las 16 semanas o después de las 16 semanas en las gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria. Con el fin de contribuir en la Mejorar los indicadores de morbilidad y mortalidad de la población Obstétrica atendida en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Militar Central y aportar a las directivas institucionales protocolo de manejo sustentado científicamente para la atención de las gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria

El estudio se convierte en un aporte importante para la ciencia médica y más aún cuando no se pudieron encontrar estudios relacionadas con la temática investigada.

MARCO TEORICO

Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria (SHA) o síndrome de la plaqueta pegajosa (SPP). Es un desorden plaquetario autosómico dominante, considerado como una de las causas más frecuentes de eventos trombóticos (tanto arteriales como venosos), a pesar de ser para muchos, una patología desconocida. Desde hace algún tiempo se le conoce como la segunda causa dentro de los trastornos hereditarios, relacionados con los problemas trombóticos, después de la resistencia a la proteína C activada y parece corresponder a la principal causa de trombosis arteriales. Se cree que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria y se caracteriza por hiperagregabilidad de las plaquetas con ADP y/o epinefrina. El SPP es un fenómeno de hipercoagulabilidad que cada vez se identifica con mayor frecuencia, en la medida en que se han conocido sus factores asociados.²

En los primeros trabajos de Mammen se utilizaron pruebas de microscopía electrónica para poner en evidencia la respuesta de las plaquetas a una superficie de contacto (adhesividad), según la técnica descrita por Barnhart *et al.* Con base en esta técnica, en un recuento de 100 plaquetas se clasifican las formas en:

- Redonda o con mínima modificación en la forma (abortiva) como inactiva.
- Forma dendrítica como activación intermedia.

- Alteración extendida y diseminada como máxima activación.

El número de plaquetas que se agregan unas a otras también se cuenta y se expresa en porcentaje. En los pacientes con SPP usualmente se encuentran hasta 10% de formas redondas o abortivas, 80% de formas dendríticas y 10% de formas diseminadas o extendidas, hasta con un 25% de agregados plaquetarios. En la actualidad esta técnica no se utiliza y el diagnóstico se hace por agregometría.³

Clínicamente la población adulta, se asocia con fenómenos anginosos, infarto agudo del miocardio, isquemia cerebral transitoria, cuadros de apoplejía, trombosis retiniana, entre otros. La mayoría de los eventos son de tipo arterial. Se ha considerado que las situaciones de estrés emocional pueden activar mecanismos de agregación plaquetaria.⁴

Se ha relacionado la agregación plaquetaria con los ciclos circadianos, encontrando un predominio de aparición en las horas de la mañana. Se ha descrito también que este síndrome se puede asociar con otras anomalías congénitas de los mecanismos de anticoagulación, como Resistencia a la Proteína C Activada y deficiencias de Proteína S.⁵

El diagnóstico se fundamenta en la demostración de hiperagregabilidad, mediante pruebas de agregometría. Sin embargo, se sabe que estas pruebas se han diseñado especialmente para la demostración de los defectos en la agregación y no para la respuesta plaquetaria aumentada. Además se sabe de las dificultades de estandarización de las pruebas.⁵

Para su diagnóstico se ha considerado como uno de los más seguros el PFA-100 (uno de los sistemas más recientes de análisis de la función plaquetaria). En todos los pacientes con SPP, las pruebas de agregación con colágeno, ácido araquidónico y ristocetina son normales. (6)

Las pruebas con epinefrina se realizan con plasma rico en plaquetas y epinefrina a concentraciones de 11, 1,1 y 0,6 $\mu\text{M}/\text{ml}$. Las pruebas con ADP se realizan con concentraciones de 2,3, 1,2 y 0,6 $\mu\text{M}/\text{ml}$. La agregación se expresa en porcentaje de transmisión de la luz; 100% es agregación completa y 0% ausencia de agregación.

En los pacientes normales, al diluir la epinefrina y el ADP, las curvas muestran disminución de la agregación, mientras que en el paciente que presenta el SPP, las curvas de la agregación permanecen elevadas. Se deben descartar las patologías ya descritas que aumenten la agregación plaquetaria.

Se consideran tres tipos diferentes del Síndrome de Plaqueta Pegajosa:

Tipo I: Hiperagregabilidad tanto con Epinefrina como con ADP.

Tipo II: Hiperagregabilidad solamente con Epinefrina.

Tipo III: Hiperagregabilidad solamente con ADP.

Una circunstancia de mucho valor es la hiperagregabilidad en las pruebas de agregación de los padres, hermanos o familiares asintomáticos o con antecedentes de trombosis.

- Las pruebas se deben realizar en más de una oportunidad, con resultados similares.
- Los hallazgos de laboratorio deben desaparecer durante el tratamiento con Aspirina.
- Los Hallazgos deben reaparecer cuando se repiten las pruebas al suspender la Aspirina por lo menos con 15 días de anticipación.
- Se debe establecer un patrón familiar mediante pruebas realizadas a padres, hermanos y otros familiares.
- Se deben realizar todas las demás pruebas de Hipercoagulabilidad, por lo menos las más frecuentemente descritas (7)

Si las pruebas se han realizado durante el evento agudo, se deben repetir después de 4 a 9 meses suspendiendo la Aspirina por lo menos 15 días antes (8)

Para el tratamiento en los adultos se utiliza la Aspirina en dosis de 75 a 80 miligramos diarios, en algunas ocasiones, es necesario aumentar la dosis hasta 325 miligramos diarios.

DESCRIPCION Y FORMULACION DEL PROBLEMA

1. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

El síndrome de plaqueta pegajosa, es una entidad nosológica que afecta en forma adversa el resultado perinatal, ya que se ha visto relacionada con entidades como la preeclampsia, la restricción de crecimiento intrauterino y pérdida de la gestación: aborto tardío y el óbito, dando como consecuencia una morbimortalidad perinatal

elevada, o secuelas neurológicas por prematurez.

El origen de estas alteraciones están dadas por el compromiso en el desarrollo normal de la segunda ola de invasión trofoblástica a raíz de la formación de microtrombos y lesión endotelial isquémica de las microvellosidades que conduce a una mala perfusión útero placentaria que compromete el intercambio gaseoso y nutricional y desencadena reactantes de fase aguda que lesionan todo el sistema endotelial y provoca desbalance metabólico a favor de agentes oxidantes y vasoconstrictores.

Existe desconocimiento a profundidad sobre la historia natural del síndrome, razón por la cual no se realiza un diagnóstico y manejo oportunos de la gestante con el Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria, dando como resultados alta incidencia y prevalencia de dicha patología con el efecto de morbilidad y mortalidad perinatal que esto conlleva. Sin embargo, a pesar de la no oportunidad en el diagnóstico y manejo, se le trata a la paciente con 100 mg de aspirina sin un respaldo investigativo o de literatura que sugiera la efectividad o no de dicho tratamiento en referencia al tiempo de inicio.

A nivel mundial no se ha evaluado el momento ideal de inicio de la aspirina en gestantes con síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria por lo cual la realización de este estudio podría presentar una solución a esta problemática.

2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Cuál es el efecto de iniciar la aspirina antes o después de las 16 semanas en las gestantes con síndrome de Hiperagregabilidad plaquetaria en el Hospital Militar Central en el período de enero de 2006 a septiembre de 2009.

JUSTIFICACION

Los fenómenos tromboembólicos y demás desórdenes que se relacionan con la coagulación, constituyen fuentes importantes de investigación por la alta frecuencia de presentación en los diferentes grupos de edad y el efecto importante que tiene en especial en la población obstétrica.

De acuerdo con los reportes de la literatura, el síndrome de Hiperagregabilidad plaquetaria es un trastorno de la función plaquetaria que ocasiona obstrucciones vasculares y tiene un patrón heredable de forma autonómica dominante, lo cual tiene implicaciones dignas de considerar más si se tiene en cuenta que esta patología es más bien rara en la población aria y más común en la población latinoamericana.

Por lo anterior, y debido a que este síndrome es considerado como la primera causa de daños trombóticos arteriales, y la segunda coagulopatía más frecuente que ocasiona episodios trombóticos venosos, el impacto social que se obtendría a raíz del presente estudio, es el de contribuir en la disminución de la morbilidad y mortalidad perinatal si se da a conocer la importancia del diagnóstico temprano y manejo oportuno del síndrome. Los resultados que arroje la investigación servirán para:

Contribuir en la disminución de la morbilidad y mortalidad perinatal por el Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria, el conocimiento en la población médica sobre el comportamiento del tratamiento de la aspirina frente al Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria, contribuir a la ciencia en general sobre el referente

de estudio, mejorar los indicadores de morbilidad y mortalidad de la población Obstétrica atendida en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Militar Central, y aportar a las directivas institucionales protocolo de manejo sustentado científicamente para la atención de las gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria.

OBJETIVOS

1 .OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto que tiene el tratamiento con aspirina que se inicia igual o antes de las 16 semanas de gestación o después de las 16 semanas en las gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria.

2 . OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el riesgo de preeclampsia en las pacientes con síndrome de Hiperagregabilidad plaquetaria al ser tratadas con aspirina igual o antes 16 semanas de gestación o después de las 16 semanas de gestación
2. Establecer la incidencia de recién nacidos de bajo peso al nacer en gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria que inician Aspirina igual o antes de las 16 semanas de gestación en comparación con las que la inician después de las 16 semanas de gestación.
3. Analizar la incidencia de abortos en gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria que inician Aspirina igual o antes de la 16 semanas de gestación comparado con las que lo iniciaron después de las 16 semanas de gestación.

4. Establecer la incidencia de óbitos en gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria que inician Aspirina igual o antes de las 16 semanas de gestación en comparación con las que la inician después de las 16 semanas.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. TIPO DE INVESTIGACION

La investigación es de carácter observacional, analítico, tipo cohorte, concurrente, el cual permitirá determinar el efecto de la aspirina antes o después de la 16 semana en las gestantes con síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria (SHAP), atendidas en el hospital Militar Central, de enero de 2006 a septiembre de 2009, momento en el cual se presentaron todos los desenlaces de las gestantes que conformaron cada una de las cohortes.

La información se recolectó de la historia clínica en la medida en que se sucedieron los hechos y de la siguiente manera: Partiendo de los exámenes positivos para el diagnóstico de SHAP en gestantes y en comunicación directa con el laboratorio clínico nos remitíamos a la historia clínica para tomar los datos de la edad gestacional por ecografía del primer trimestre y documentar la edad gestacional a la cual se le inició en tratamiento con aspirina. El seguimiento de las pacientes se hacía a través de los controles prenatales, hasta el desenlace final.

2. POBLACION

Entre enero de 2006 a septiembre de 2009 ingresaron al servicio de Ginecología y Obstetricia de Hospital Militar Central un total de 3391 gestantes de las cuales 179 tenían criterios clínicos de padecer alguna condición trombofílica a quienes se les solicitaron los estudios para trombofilia, incluyendo la curva de agregabilidad plaquetaria.

3. MUESTRA

El cálculo de la muestra se hizo a través del programa estadístico EPIDATA 3.1, con la cual se conformaron 2 cohortes de 72 pacientes Gestantes con diagnóstico de Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria para un total de 144 sujetos.

Se estructuraron cohortes rígidas, lo que implicó no reemplazo por pérdidas de pacientes. Cabe resaltar que en el estudio no hubo pérdidas.

Una cohorte A de 72 gestantes con diagnóstico de Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria que recibieron tratamiento de 100 mg/día de Aspirina antes o igual a las 16 semanas de gestación.

Una cohorte B de 72 gestantes con diagnóstico de Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria que recibieron tratamiento de 100 mg/día de Aspirina después de las 16 semanas de gestación.

Para seleccionar los sujetos de cada cohorte se utilizó el muestreo por conveniencia, de acuerdo al orden en que iban consultando las gestantes.

4. CRITERIOS DE INCLUSION

- Gestantes que ingresan a la Unidad de Medicina Materno-Fetal del Hospital Militar Central en el periodo de Enero de 2006 a Septiembre de 2009.
- Gestantes con diagnóstico de Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria que estén recibiendo tratamiento con Aspirina 100mg/día.
- Gestaciones cuya edad gestacional esté definida por ecografía del primer trimestre. Edad gestacional dada por la FUR confiable o por ecografía de 1er trimestre.

5. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Gestantes con otro diagnóstico de trombofilia concomitante.
- Gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria y gestación no viable.
- Gestantes con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria debida a otra comorbilidad asociada como: Diabetes, Enfermedad Vascular Hipertensiva Crónica, Enfermedad endocrina, Obesidad, Enfermedad autoinmune y Neuropatía..
- Gestantes con diagnóstico de Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria manejadas con otro tipo de tratamiento antiagregante.
- Gestantes con alergia a la aspirina.
- Antecedente de sangrado de vías digestivas.

6. VARIABLES

Las variables estuvieron encaminadas a determinar el efecto de la aspirina en las gestantes con SPP antes o igual, y después de las 16 semanas de embarazo que consultaron entre enero de 2006 hasta septiembre de 2009 en el Hospital Militar

Central de Bogotá. Las variables a manejar en el estudio son de naturaleza cuantitativa con nivel de medición de razón y cualitativas con nivel de medición nominal.

Están determinadas por: características como Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria, aborto, preeclampsia, óbito y bajo peso al nacer.

7. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION

En el presente estudio se utilizaron fuentes primarias y secundarias para obtener directamente de la realidad misma la información que se requiere. Entre estas técnicas están:

7.1 Fuente primaria. Gestantes atendidos en el Hospital Militar de la ciudad de Bogotá

7.2 Fuente secundaria. Como fuente secundaria se utilizó la revisión sistemática de literatura, historia clínica de la gestante, exámenes de hematología especial para estudio de trombofilia, base de datos de las gestantes que consultaron a la Unidad de Hematología Especial del Hospital Militar Central.

8. UNIDAD DE ANALISIS

La unidad de análisis está constituida por la gestante con Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria con tratamiento de aspirina antes o igual, a las 16 semanas y después de las 16 semanas de gestación

9. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

La información recolectada se procesó de manera sistematizada creando una base de datos en el programa Excel, programas estadísticos Epidat y SPSS.

ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los datos se presentaron mediante cuadros y gráficas de barras

Se realizó un análisis de las variables del estudio, utilizando como medidas estadísticas media, desviación estándar y rango para las variables cuantitativas y porcentaje y Chi cuadrado para las variables cualitativas. Para establecer las diferencias se utilizó la Prueba t, riesgo relativo, reducción absoluta del riesgo y número de pacientes a tratar.

La investigación realizada durante el período comprendido entre enero de 2006 y septiembre de 2009 en gestantes con SHAP atendidas en la Unidad Materno – fetal del Hospital Militar Central, arrojó los siguientes resultados.

Se comparó el promedio de edad materna entre las dos cohortes para determinar si existía o no homogeneidad. El rango de edad de la cohorte A estuvo entre 16 y 47 años con un promedio de 28.52 ± 7.31 años, y el rango de edad para la cohorte B fue entre 15 y 43 años con un promedio de 29.09 ± 7.2 años. Ver gráfica 2.

Tomando como:

μ_1 : promedio de edad del grupo 1

μ_2 : promedio de edad del grupo 2

Se plantea la siguiente hipótesis:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_a: \mu_1 \neq \mu_2$$

Se aplica prueba T para diferencia de promedios.

Resultado del estadístico de prueba: -0.471 con un valor $p=0.639$.

El valor p no es estadísticamente significativo ya que cae en área de no rechazo. Al no rechazarse la hipótesis nula se concluye que no hay diferencia estadística en los promedios de edades entre los dos grupos siendo homogéneos los grupos. Ver tabla 3.

La edad gestacional promedio de las gestantes que iniciaron ASA antes de las 16 semanas de gestación fue de 11.39 semanas con una desviación estándar de 3.024.

La edad gestacional promedio de las gestantes que iniciaron ASA después de las 16 semanas de gestación fue de 19 semanas con una desviación estándar de 2.27. Ver tabla 4.

En cuanto a los antecedentes registrados en todas las pacientes del estudio se encontró que 41 (21.87%) tenían un solo criterio clínico y las 103 (78.13%) pacientes restantes tenían 2 o más criterios clínicos de padecer una trombofilia.

El tipo de síndrome más frecuente de hiperegregabilidad plaquetaria fue el tipo 2 con un 42.36% (61/144), seguido por el tipo 1 con un 52.77% (76/144) y por último el tipo

3 con un 4.87% (3/144).

Partiendo de:

$\rho_1 =$ Proporción de gestantes tratadas ASA antes de la 16 s y abortaron.

$\rho_2 =$ Proporción gestantes tratadas ASA después de la 16 s y abortaron.

Y cuyos valores son s siguientes:

$\rho_1 = 18.42\%$ (7/72)

$\rho_2 = 8.4\%$ (9/72)

Se plantea la siguiente hipótesis:

$H_0: \rho_1 = \rho_2$

$H_a: \rho_1 \neq \rho_2$

Se aplica una prueba de chi cuadrado y utilizando el programa estadístico SPSS y se obtiene como resultado un valor de Chi cuadrado de 0.281 con 1 grado libertad y un valor P de 0.59. Como el valor de P no es menor de 0.05 no cae en la región de rechazo, por lo cual no se rechaza la hipótesis nula, concluyéndose que en el estudio no se encontró diferencias si se proporciona ASA a las 16s o antes o después de las 16 semanas en las pacientes con SHAP para evitar el aborto o lo que es lo mismo, el tratarlas antes o después de las 16 semanas no altera el pronóstico de la gestación en cuanto a la ocurrencia de aborto.

Al calcular el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95% se obtiene que el Riesgo en las gestantes expuestas a ASA antes o igual a las 16 semanas y

después de la 16s: es de 9.72% (7/72) y el Riesgo para las gestantes expuestas a ASA después de las 16s es de 12.5%.

$$RR = \frac{9.72\%}{12.5\%} = 0.77 \text{ IC } 95\% (0.3 - 1.97)$$

El intervalo de confianza incluye la unidad lo que indica que no es estadísticamente significativo o sea que no se obtiene ningún beneficio si se inicia la aspirina a las 16 s o antes o después de la 16 semanas de gestación. Ver gráfico 5

Partiendo de:

$\rho_1 =$ Proporción preeclampsia gestantes tratadas ASA antes de la 16 s.

$\rho_2 =$ Proporción preeclampsia gestantes tratadas ASA después de la 16 s.

cuyos valores son los siguientes:

$$\rho_1 = 4.16\% (3/72)$$

$$\rho_2 = 34.72\% (25/72)$$

Planteamos la siguiente hipótesis:

$$H_0: \rho_1 = \rho_2$$

$$H_a: \rho_1 \neq \rho_2$$

Se aplica la prueba chi cuadrado y utilizando el programa estadístico SPSS se obteniendo como resultado un valor de Chi cuadrado de 21.458 con 1 grado libertad y una P de 0.000. Como el valor de P es menor de 0.05 cae en la región de rechazo,

por lo cual se rechaza la hipótesis nula, concluyéndose en el estudio que las pacientes con SHAP que reciben el tratamiento con ASA antes o igual a las 16 semanas tienen menor riesgo de desarrollar preeclampsia que a las que se les administra después de las 16 semanas.

Cálculo del riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95%: Sabiendo que el riesgo de preeclampsia en las gestantes expuestas a ASA antes o igual a las 16s fue de 4.16% (3/72) y el riesgo en para las gestantes expuestas a ASA después de las 16s fue de 34.72% (25/72), tenemos:

$$RR = \frac{4.16\%}{34.72\%} = 0.12 \text{ IC } 95\% (0.038 - 0.38)$$

El intervalo de confianza no incluye la unidad y es menor de 1 lo que indica que administrar ASA antes de las 16 semanas de gestación a gestantes con SHAP, disminuye el riesgo de presentar preeclampsia en relación con las que se tratan después de las 16 semanas. Ver gráfica 6

Con una Reducción Absoluta del Riesgo (RAR): - 30.56 (- 18.6 a - 42.5), lo cual indica que de 100 gestantes con síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria expuestas a un manejo con ASA a las 16 semanas o menos se evita la preeclampsia en 30 pacientes; con un Número Necesario a Tratar (NNT): 3 (2 – 5) es decir, se necesitan tratar 3 pacientes para evitar 1 caso de preeclampsia.

En cuanto el análisis de esta variable correspondió hacer un ajuste en relación con la variable preeclampsia porque esta entidad también puede producir recién nacidos

de bajo peso, entonces:

Tomando como:

$\rho_1 =$ *Proporción de recién nacidos de bajo peso en gestantes tratadas con ASA antes de la 16 s.*

$\rho_2 =$ *Proporción de recién nacidos de bajo peso en gestantes tratadas con ASA después de la 16 s.*

y cuyos valores son s siguientes:

$$\rho_1 = 5.79\% (4/69)$$

$$\rho_2 = 34.04\% (16/47)$$

Se plantea la siguiente hipótesis estadística:

$$H_0: \rho_1 = \rho_2$$

$$H_a: \rho_1 \neq \rho_2$$

Se aplica prueba de chi cuadrado, utilizando el programa estadístico SPSS obteniendo como resultado un valor de Chi cuadrado de 15.362 con 1 grado libertad y una P de 0.000. Como el valor de P es menor de 0.05 cae en la región de rechazo, por lo cual se rechaza la hipótesis nula, concluyéndose en el estudio que las pacientes con SHAP que reciben el tratamiento con ASA antes o a las 16 semanas tienen menor riesgo de desarrollar recién nacidos de bajo peso que a las que se les administra después de las 16s de gestación.

El Riesgo relativo de las gestantes expuestas a ASA antes de la 16s es de 5.79%

(4/69) y para las gestantes expuestas a ASA después de las 16s es de 34.04% (16/47) con un intervalo de confianza del 95%

$$RR = \frac{5.79\%}{34.04\%} = 0.17 \text{ IC } 95\% (0.061 - 0.477)$$

El intervalo de confianza no incluye la unidad y es menor de 1 lo que indica que administrar ASA antes de las 16 semanas de gestación a gestantes con SHAP disminuye el riesgo de presentarse recién nacidos de bajo peso en relación con las que se tratan después de las 16 semanas. Ver gráfico 7

Se obtiene una Reducción Absoluta del Riesgo (RAR): - 28.25 (- 13.6 a - 42.9), lo cual indica que de 100 gestantes con síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria expuestas a un manejo con ASA a las 16 semanas o menos se evita la preeclampsia en 28 pacientes; con un Número Necesario a Tratar (NNT): 4 (2 – 7) es decir, se necesitan tratar 4 pacientes para evitar 1 caso de preeclampsia

Tomando como:

$\rho_1 =$ Proporción de gestantes tratadas ASA antes de la 16 s y obitaron.

$\rho_2 =$ Proporción gestantes tratadas ASA después de la 16 s y obitaron.

Y cuyos valores son s siguientes:

$$\rho_1 = 1.38\% (1/72)$$

$$\rho_2 = 2.77\% (2/72)$$

Planteamos la siguiente hipótesis:

$$H_0: \rho_1 = \rho_2$$

$$H_a: \rho_1 \neq \rho_2$$

Al Aplicar una prueba de chi cuadrado, utilizando el programa estadístico SPSS se obtiene como resultado para un valor de Chi cuadrado de 0.34 con 1 grado libertad y una P de 0.56. Como el valor de P no es menor de 0.05 no cae en la región de rechazo, por lo cual no se rechaza la hipótesis nula, concluyéndose que en el estudio no se encontró diferencia si se administra ASA antes o a las 16s o después de las 16 semanas en las pacientes con SHAP para evitar muerte fetal o lo que es lo mismo, el tratarlas antes o a las 16s o después de las 16 semanas no altera el pronóstico de la gestación en cuanto a la ocurrencia de óbito.

El riesgo relativo en las gestantes expuestas a ASA antes o igual a las 16s es de 1.38% (1/72) y para las gestantes expuestas a ASA después de las 16s es de 2.77% con un intervalo de confianza del 95% para ambas cohortes.

$$RR = \frac{1.38\%}{2.77\%} = 0.498 \text{ IC } 95\% (0.046 - 5.39)$$

El intervalo de confianza incluye la unidad lo que indica que no es estadísticamente significativo o sea que no se obtiene ningún beneficio si se administra la aspirina antes o igual a las 16s o después de la 16 semanas de gestación. Ver gráfico 8

Durante el estudio no se presentaron complicaciones como resultado al uso del ASA.

CONSIDERACIONES ETICAS

En esta investigación se manejó el principio de autonomía en donde las personas objeto de la investigación tuvieron todo el derecho de decidir libremente su participación o no en la investigación. El de confidencialidad por cuanto no se registraron nombres de los participantes en la investigación. El consentimiento informado, el cual se obtuvo de manera escrita por parte de los sujetos que participaron en la investigación, previa explicación de los objetivos de la investigación y los resultados que se esperaban alcanzar.

DISCUSION

El 78.13% de las gestantes con SHA registraron 2 o más criterios clínicos de padecer una trombofilia y el 21.87% registró sólo un criterio clínico.

Los tipo de síndrome de hiperegabilidad plaquetaria más frecuente fueron la tipo 2 y tipo 1 con una frecuencia de 52.77% y 42.36% respectivamente, y la menos frecuente fue el síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria tipo 3 con un 4.87%.

La Aspirina al parecer no tiene ningún efecto en las gestantes con SHAP para

prevenir o disminuir el riesgo de pérdida de la gestación: aborto u óbito fetal.

La administración de ASA antes de las 16 semanas de gestación al parecer protege a las gestantes con SHAP de preeclampsia y de tener recién nacidos de bajo peso.

El momento ideal de iniciación de tratamiento con ASA en gestantes que padecen SHAP antes o igual a las 16 semanas de gestación

RECOMENDACIONES

Dada la prevalencia del SHAP y el alto valor predictivo clínico, y tomando en consideración los resultados del estudio a toda gestantes con antecedentes o criterios clínicos que sugieran una posible trombofilia, entre los estudios diagnósticos se debería incluir la curva de agregabilidad plaquetaria para hacer un diagnóstico y manejo temprano del síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria

Continuar este estudio en otras entidades de salud a nivel de Colombia y del mundo con el fin de proporcionar más conocimientos y confirmar los resultados que arrojó esta investigación. A las directivas de la Unidad Materno – fetal del hospital Militar Central tener en cuenta los resultados del estudio y con base en ellos, elaborar protocolos de atención para las gestantes con SHAP con el fin de garantizar un diagnóstico temprano y manejo oportuno de esta patología.



HOSPITAL MILITAR CENTRAL
COMITÉ INDEPENDIENTE DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

Bogotá, D.C. 31 de enero de 2006

ASUNTO: análisis ético estudio Aspirina y Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria

AL : Doctores
VICENTE CARMONA PERTÚZ, FABIOLA RAMOS y MARCELA GÓMEZ.
Investigadores estudio Aspirina y Síndrome de Hiperagregabilidad Plaquetaria
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Militar Central.
Gn.

Ref: proyecto de Investigación "Efecto del uso de aspirina en gestantes con síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria, en relación con la edad gestacional – HMC, enero de 2006 a septiembre de 2009"

Respetado doctor Carmona:

En respuesta a su solicitud, nos permitimos comunicarle que nuestro Comité, con fecha 31 de enero de 2006, estudió desde la perspectiva ética el proyecto de investigación en referencia.

El análisis realizado a su contenido, deja ver que se trata de una propuesta de investigación adecuadamente formulada para su nivel metodológico observacional-analítico, sin que conlleve a riesgo alguno para las participantes. Así mismo, denota que en su planeación han atendido las normas y principios de ética universales y locales, aprobadas para investigación clínica humana (Declaración de Helsinki, B.P.C., Resolución 8430 Ministerio de Salud, entre otras). Por lo anterior, este Comité acordó su aprobación.

Cordialmente,

Dr. **RICARDO RODRÍGUEZ SASTRE**
Secretario del Comité

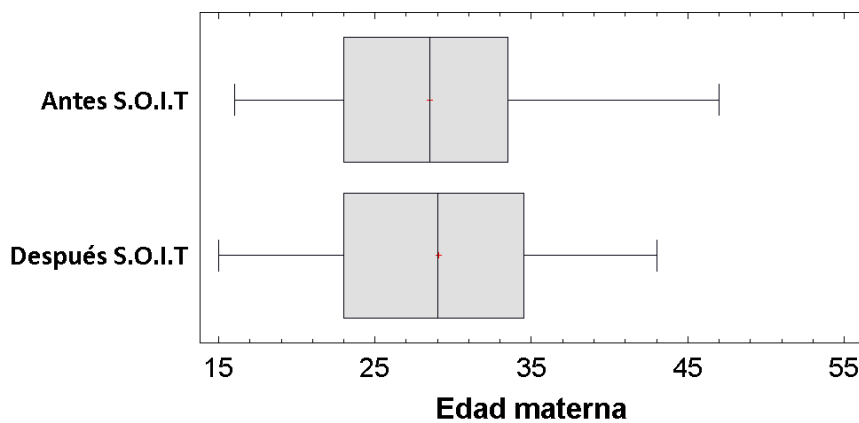
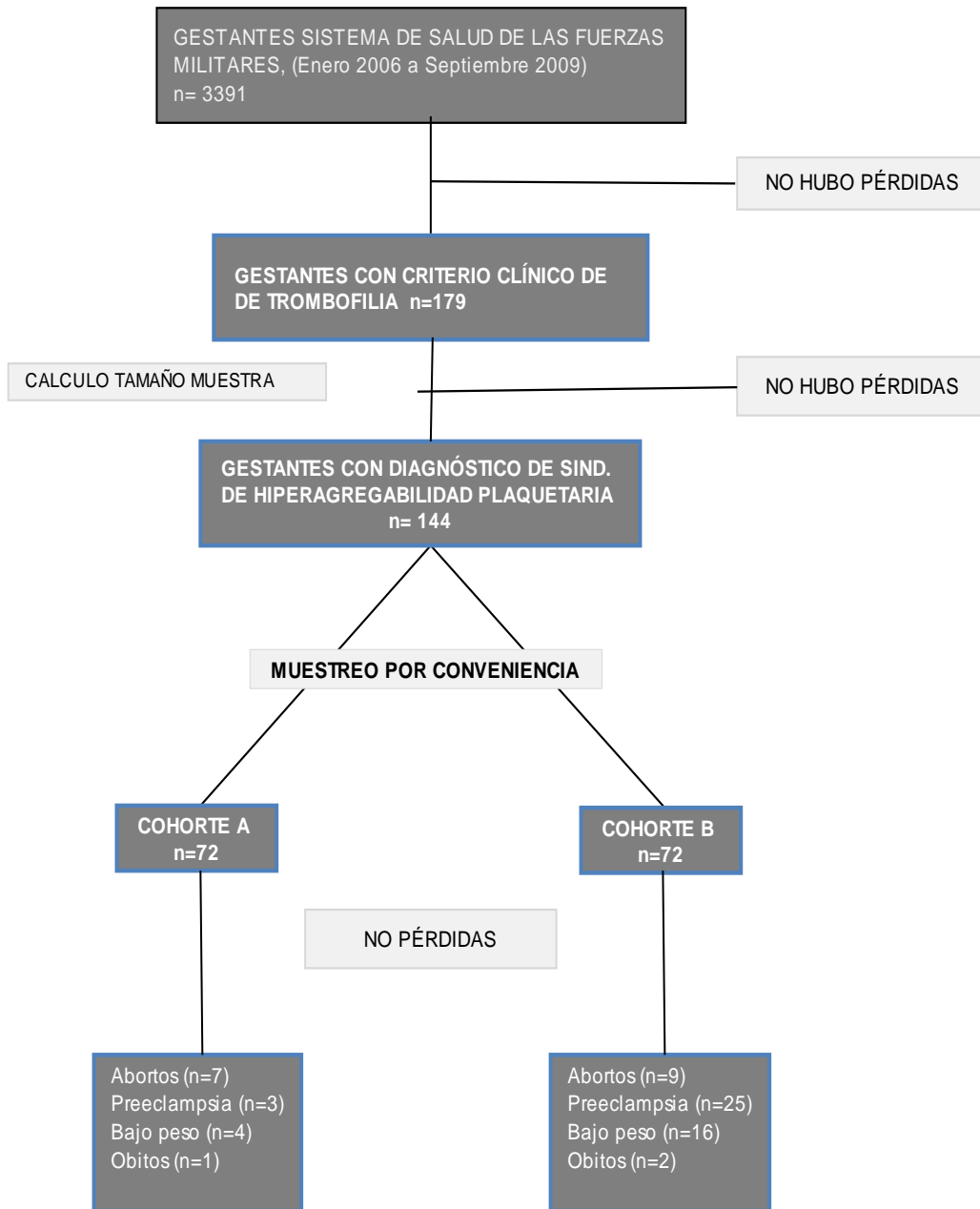
BIBLIOGRAFIA

1. Chittoor SR, Elsehety AE, Roberts GF, Laughlin WR. Sticky. Platlet Syndrome: a care report and review of the literature. Clin Appl Thromb Hemost 1998;4:280-4
2. Ruiz-Arguelles GJ, Gonzalez-Estrada S, Garces Eisele. Primary thrombophilia in Mexico: Actas mexicanas 1999
3. Rubenfire M, Blevins RD, Barnhart M, Housholder S, Selik N, Mammen EF. Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol.. 1986;57:657-60.
4. Holliday P, Mammen EF, Buday J, et al. "Sticky platelet" syndrome and cerebral infarction. Neurology. 1983;33(2):145.-149
5. Conferencia Internacional sobre Trombosis y Circulación Cerebral en Phoenix, Arizona (*Ninth International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation*)
Barnhart MI, Selik NR, Gilroy J, Klepach GL."Sticky platelet syndrome": a congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis?. **Folia Hematol. 1998;115:361**
6. Bick RL. Sticky platelet syndrome: a common cause of unexplained venous and arterial thrombosis. Results of prevalence and treatment outcome. Clin Appl Thromb Hemost 1998;4:77-81
7. Ospino B, Lobaton J, Zuluaga A, y cols. Síndrome de plaqueta pegajosa: causa de estado hipercoagulable. Experiencia hospital militar central y fundación Cardio infantil 2001-2002

8. Carneiro AD, Cook EH, 2 Murphy DL, Blakely RD. Interactions between integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ and the serotonin transporter regulate serotonin transport and platelet aggregation in mice and humans J Clin Invest. 2008 April 1; 118(4): 1544–1552.

FIGURAS Y TABLAS

Gráfica 1. Identificación de los sujetos de estudio durante el seguimiento



GRAFICA 2: EDAD MATERNA

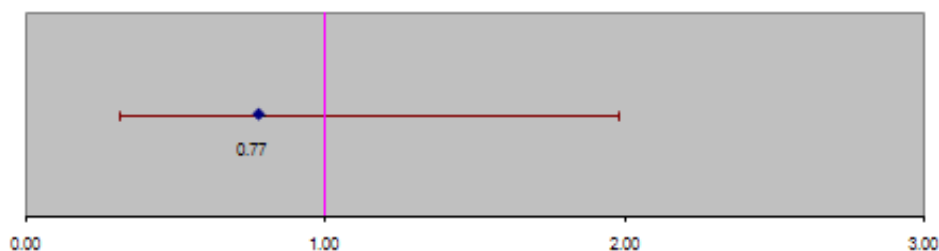
GRAFICA 3. EDAD MATERNA DE LAS QUE INICIARON ASPIRINA ANTES Y DESPUÉS DE LAS 16 SEMANAS.

	ASA <16 semanas	ASA=>16 semanas	P
Edad Materna	28.53 ± 7.31	29.1 ± 7.2	>0,56

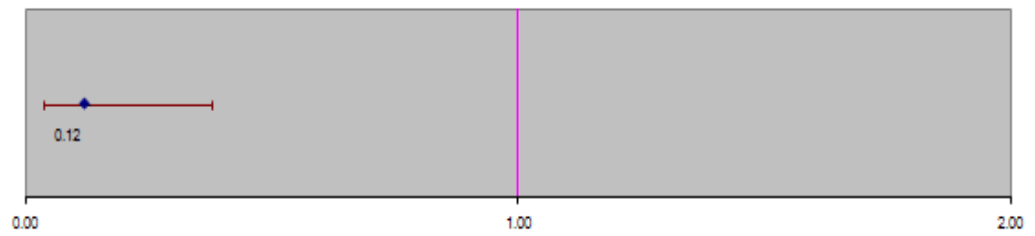
GRAFICA 4 PROMEDIO DE EDAD GESTACIONAL DE LAS GESTANTES QUE INICIARON EL TRATAMIENTO ASPIRINA A LAS 16 S O ANTES Y DESPUÉS DE LAS 16 S.

CRITERIO	N	MEDIA	DESV. TIP
16s o antes	72	11.39	3.024
Después 16s	72	19.00	2.278
TOTAL	144	15.9	5.741

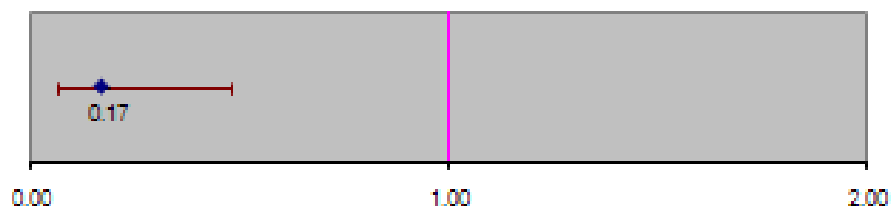
GRAFICA 5. RIESGO RELATIVO DE ABORTO EN LAS GESTANTES CON SHP A LAS 16 S O ANTES Y DESPUÉS DE LAS 16S. DE GESTACIÓN



GRAFICA 6. RIESGO RELATIVO DE PREECLAMPSIA EN LAS GESTANTES CON SHP A LAS 16 S O ANTES Y DESPUÉS DE LAS 16S DE GESTACIÓN.



Gráfica 7. RIESGO DE BAJO PESO AL NACER EN LAS GESTANTES CON SHP A LAS 16 S O ANTES Y DESPUÉS DE LAS 16S.DE GESTACIÓN



Gráfica 8. RIESGO DE ÓBITO FETAL EN LAS GESTANTES CON SHP A LAS 16 S O ANTES Y DESPUÉS DE LAS 16S.DE GESTACIÓN

