

SECCION BIBLIOGRAFICA

EFECTOS DE UNA DOSIS BAJA DE ASPIRINA SOBRE LA RESPUESTA PRESORA A LA ANGIOTENSINA II EN EL EMBARAZO HUMANO

Dres. Luis Sánchez Ramos, Mary Jo O'Sullivan y José Garrido Calderón

De la división de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Miami en Miami Florida y del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Maternidad del Instituto Dominicano de Seguros Sociales (IDSS) en Santo Domingo, República Dominicana

Reproducido del American Journal of Gynecology and Obstetrics, 1987, Vol. 156, No. 1, pág. 193-194

Traducción: Julio Rodríguez Grullón

Durante el embarazo humano normal, tan temprano como el primer trimestre, hay una marcada resistencia a los efectos presores de la angiotensina II inyectada. En mujeres destinadas a desarrollar hipertensión inducida por el embarazo esta resistencia se pierde tan temprano como la 22ava semana de gestación.^{1,2}

Palabras claves:

Sensibilidad a la Angiotensina II, Preeclampsia, Aspirina

Por qué ocurre la resistencia a la angiotensina II, es desconocido.

Se ha sugerido que esta refractoriedad es mediada por las prostaglandinas.

Estudios utilizando dosis moderadas de inhibidores de la sintetasa de prostaglandina antes y después de infusión de angiotensina II en mujeres embarazadas han demostrado una disminución significativa en la dosis presora efectiva de la angiotensina II, demostrando aumento de la sensibilidad a la angiotensina II en todas las pacientes estudiadas.³⁻⁴

Dosis baja de aspirina es capaz de inhibir la producción del thromboxane A₂ con efectos mínimos sobre la síntesis de prostaciclina y de esa manera posiblemente restaura el balance crítico entre el thromboxane y la prostaciclina.⁵

Estudios recientes han demostrado que la aspirina puede prevenir la hipertensión inducida por el embarazo al inhibir la producción del thromboxane A₂.⁶⁻⁷

El propósito de este estudio fue investigar si dosis baja de aspirina afectaría la sensibilidad a la angiotensina II.

MATERIALES Y METODOS

Trece pacientes primigrávidas participaron en el estu-

dio. Ellas estaban todas entre las 28 y 34 semanas de su embarazo y no habían tenido evidencias de hipertensión o de enfermedad cardíaca o renal. Las pacientes pertenecían a la consulta prenatal de la maternidad del Instituto Dominicano de Seguros Sociales en Santo Domingo, República Dominicana. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes después que el estudio fue aprobado formalmente por el comité de la maternidad sobre la investigación en humanos.

Las pacientes eran colocadas en un cuarto tranquilo en posición lateral izquierda por el tiempo que duró el estudio.

La presión arterial fue tomada cada 5 minutos hasta que una presión diastólica estable fue obtenida por medio de un esfigmomanómetro standard, aplicado en el brazo izquierdo. El primero y quinto ruidos de Korotkoff fueron apreciados como la presión sistólica y diastólica respectivamente. Una infusión de angiotensina II (Hipertensina de Ciba-Geigy, Basilea, Suiza) fue hecha con una bomba de infusión (modelo No. 1001, MED Fusions System Inc., Norcross, Georgia).

La infusión contenía 50 ug de angiotensina II en 50 ml de 5% Dextrosa en agua (1 ug/ml) y fue iniciada a una velocidad de 4 ng/K/min. La dosis era aumentada en pequeñas cantidades cada 5 min hasta que se alcanzaba la dosis mínima de angiotensina capaz de aumentar la presión diastólica 20 mm de Hg (dosis presora efectiva).

Cuando la dosis presora efectiva era establecida se mantenía por 2 o 3 min, la infusión de angiotensina era entonces suspendida y la presión diastólica era permitida que descendiera a su nivel base.

La confirmación de la dosis presora efectiva se hacía infundiendo de nuevo la angiotensina II a la misma veloci-

dad que previamente había provocado la elevación de 20 mm de Hg de la presión diastólica.

Una vez que la validez de la dosis presora efectiva pretratamiento era verificada, la infusión de angiotensina era suspendida y cada paciente recibía una dosis de 80 mg de aspirina. Dos horas más tarde, la infusión de angiotensina II era de nuevo iniciada para establecer la dosis presora efectiva, después de la dosis baja de aspirina, de la misma manera que se hizo antes de administrar este medicamento.

RESULTADOS

Trece mujeres primigrávidas con gestación entre las 28 y 34 semanas fueron estudiadas antes y después de la administración de una dosis baja de aspirina (80 mg).

La dosis presora efectiva de angiotensina II en cada una de estas pacientes fue mayor después del tratamiento que antes.

El valor promedio \pm SEM pretratamiento del grupo fue 17.4 ± 2.2 ng/K/min y aumentó a 35.1 ± 4.2 ng/K/min, lo cual es significativamente mayor que los niveles pretratamiento ($p < 0.001$).

Cada paciente estudiada demostró una respuesta presora insensible con una dosis baja de aspirina (Tabla No. 1).

COMENTARIO

Los resultados del presente estudio demuestran una disminución significativa a la respuesta presora de la angiotensina (aumento en la refractoriedad) dos horas después de la administración oral de 80 mg de aspirina a mujeres primigrávidas aparentemente normales en el tercer trimestre del embarazo. Esto está en contraste a reportes previos que encontraron sensibilidad aumentada a la angiotensina II luego de dosis más altas de inhibidores de la sintetasa de prostaglandina.^{3,4}

Esta discrepancia puede ser debida a inhibición selectiva del thromboxane A₂ derivado de las plaquetas por la dosis baja de aspirina, contrario a la inhibición de tanto thromboxane A₂ y prostaciclina por las dosis más altas de inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina.

La aspirina en dosis mayores a 40 mg/día inhibe tanto la producción de prostaciclina en la pared vascular como la producción plaquetaria de thromboxane, pero el efecto sobre la producción de este último es mayor.⁵⁻⁹

Alteraciones en la producción de prostaglandinas pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la hipertensión inducida por el embarazo.

Un desbalance en las acciones opuestas del thromboxane A₂ y la prostaciclina sobre la agregación plaquetaria y

Tabla 1
EFECTO DE UNA DOSIS BAJA DE ASPIRINA (80 mg) SOBRE LA DOSIS PRESORA DE LA ANGIOTENSINA II EN 13 MUJERES EMBARAZADAS

Paciente No.	Edad Gestacional (semanas)	Dosis Presora de Angiotensina II (ng/K/min)	
		Antes de la Aspirina	Después de la Aspirina
1	34	8.4	19.6
2	30	7.0	14.0
3	28	21.2	54.0
4	32	13.6	29.2
5	29	19.6	36.4
6	28	8.4	31.6
7	31	22.8	39.2
8	34	20.4	38.2
9	33	11.2	19.6
10	29	19.6	28.0
11	32	33.6	59.6
12	29	28.0	61.6
13	31	12.6	25.3
Promedio		17.2	35.1
SEM		± 2.2	± 4.2
$p < 0.001$			

el tono vascular puede ser responsable de algunas de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la preclampsia.

Thromboxane A₂ es un vasoconstrictor potente y estimulador de la agregación plaquetaria por la placenta, mientras que la prostaciclina es un agente vasodilatador con efectos opuestos sobre la actividad plaquetaria.⁷ Sensibilidad aumentada a la angiotensina II, causando una disminución en la refractoriedad, puede ser la primera señal de este desbalance, el cual se inclina en favor del thromboxane A₂.

Desafortunadamente los niveles en el plasma o en la orina de los principales metabolitos del thromboxane y la prostaciclina no fueron determinados en los estudios clíni-

cos citados o en ninguno de los reportes, incluyendo los nuestros, sobre los efectos de los inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina sobre la respuesta presora a la angiotensina II. Estamos actualmente embarcados en este proyecto.

Este estudio sirve para reforzar la teoría de que la refractoriedad o resistencia relacionada con el embarazo a la angiotensina II puede ser mediada por la acción de prostaglandinas y sugiere la posibilidad de que dosis bajas de aspirina pueden afectar desbalances de las prostaglandinas y así contribuir a reducir la sensibilidad a los agentes vasoactivos, característica de la preeclampsia.

RESUMEN

Estudios clínicos recientes han reportado una reducción significativa en la incidencia de la hipertensión inducida por el embarazo después de la ingestión de dosis baja de aspirina.

El efecto de 80 mg de ácido acetilsalicílico sobre la sensibilidad vascular a la angiotensina II exógena (Hipertensión, Ciba Geigy Limited, Basilea, Suiza) fue examinada en 13 pacientes embarazadas normotensas. La dosis presora efectiva antes del tratamiento (17.4 ± 2.2 ng/K/min) (promedio \pm SE) fue significativamente menor ($p < 0.001$) que la dosis después del tratamiento (35.1 ± 4.2 ng/K/min). Terapia con dosis baja de aspirina resultó en un aumento de la refractoriedad adquirida en el embarazo a la angiotensina II. Puede especularse que los inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina a una dosis baja, pueden alterar el equilibrio entre el thromboxane A₂ y la prostaciclina en favor de esta última.

(Am J Obstet Gynecol 1987; 156:193-4)

REFERENCIAS

1. Gant NF, Dalen GL, Chand S, Whalley Pj, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout pregnancy. *J. Clin Invest* 1973; 52:262-9.
2. Oney T, Kaulhausen H. The value of the angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy. *Am. Obstet. Gynecol.* 1982; 142:17-20.
3. Everett RB, Worley RJ, MacDonald PC, Gant NF. Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on pressor response to angiotensin II in human pregnancy. *J. Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:1007-10.
4. Jaspers WJ, De Jone PA, Mulder AW. Angiotensin II sensitivity and prostaglandin synthetase inhibition in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 11:379-84.
5. Hanley SP, Cockbill SR, Bevan J, Hepinstall S. Differential inhibition by low dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet* 1981; 2:969-71.
6. Beaufils M, Coniomoni R, Uzan S, Colan JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985; 1:840-2.
7. Wallenburg HC, Makovitz JW, Dekker GA, Rotmans P. Low dose aspirin prevents pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin sensitive primigravida. *Lancet* 1986; 1:1-3.
8. Walsh WS. Pre-eclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet, Gynecol* 1985; 152:335-40.
9. Preston FE, Whipps S, Jackson CA, French AJ, Wyld Pj, Stoddard CJ. Inhibition of prostacyclin and platelet thromboxane A₂ after low dose aspirin. *N Engl J Med* 1981; 302:76-9.