



*Ácido acetilsalicílico y calcio para la prevención de preeclampsia*

*Acetylsalicylic acid and calcium for the prevention of preeclampsia*

*Ácido acetilsalicílico e cálcio para a prevenção da pré-eclâmpsia*

Silvio Stalin Tacle-Humanante <sup>I</sup>  
[silvio\\_t3101@hotmail.com](mailto:silvio_t3101@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-8567-6792>

Laura Estefania Casillas-Umaginga <sup>II</sup>  
[estefy.casillas2607@gmail.com](mailto:estefy.casillas2607@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-1872-603X>

Esmeralda Maricela Estrada-Zamora <sup>III</sup>  
[maricelz2003@yahoo.com](mailto:maricelz2003@yahoo.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-3117-5597>

**Correspondencia:** [silvio\\_t3101@hotmail.com](mailto:silvio_t3101@hotmail.com)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Revisión

\***Recibido:** 30 de enero de 2022 \***Aceptado:** 25 de febrero de 2022 \* **Publicado:** 21 marzo de 2022

- I. Médico, Investigador independiente, Riobamba, Ecuador.
- II. Médico, Ministerio de Salud Pública, Hospital General Latacunga, Latacunga, Ecuador.
- III. Médico, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Docente en la Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador

## Resumen

**Introducción:** La preeclampsia es una de las complicaciones más frecuentes que se produce en el embarazo, parto y puerperio presentando altas tasas de morbimortalidad materna, fetal y neonatal constituyéndose una de las principales causas de muerte materna en los países en vías de desarrollo y a nivel mundial, se identifica por hipertensión arterial más afectación de órgano blanco con o sin proteinuria o hipertensión arterial con proteinuria, a partir de las 20 semanas de gestación, se han realizado estudios donde se analiza la posibilidad de que la administración de ácido acetilsalicílico y calcio disminuya el desarrollo de preeclampsia en mujeres con factores de riesgo. Por las complicaciones que puede presentar para el binomio madre-hijo, es de suma importancia la evaluación de factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento oportuno. **Objetivo:** Identificar en las investigaciones la efectividad que posee el ácido acetil salicílico y calcio para la prevención de preeclampsia. **Método:** Se efectuó una revisión bibliográfica en idioma español e inglés a través de un proceso de selección se enfocó la investigación en artículos científicos y revistas médicas. Dentro de la base de datos, se destacan: Revista Chilena Ginecología y Obstetricia, Revista Médica Sinergia, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Revista Eugenio Espejo, SciELO, Revista Cubana Obstetricia y Ginecología. **Conclusiones:** Se determina en la investigación que la administración de ácido acetilsalicílico y calcio disminuye de forma significativa la presentación de preeclampsia en pacientes con factores de riesgo para desarrollarla así como también la duración del tratamiento si se desarrollara y sus complicaciones

**Palabras clave:** Preeclampsia; aspirina; calcio.

## Abstract

**Introduction:** Preeclampsia is one of the most frequent complications that occurs in pregnancy, childbirth and the puerperium, presenting high rates of maternal, fetal and neonatal morbidity and mortality, constituting one of the main causes of maternal death in developing countries and worldwide. , is identified by high blood pressure plus target organ involvement with or without proteinuria or high blood pressure with proteinuria, from 20 weeks of gestation, studies have been carried out analyzing the possibility that the administration of acetylsalicylic acid and calcium decreases the development of preeclampsia in women with risk factors. Due to the complications that it can present for the mother-child binomial, the evaluation of risk factors, diagnosis and timely treatment is of the utmost importance. **Objective:** To identify in research the effectiveness of

acetylsalicylic acid and calcium for the prevention of preeclampsia. **Method:** A bibliographic review was carried out in Spanish and English through a selection process, focusing on scientific articles and medical journals. Within the database, the following stand out: Chilean Journal of Gynecology and Obstetrics, Sinergia Medical Journal, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Eugenio Espejo Journal, SciELO, Cuban Journal of Obstetrics and Gynecology. **Conclusions:** It is determined in the investigation that the administration of acetylsalicylic acid and calcium significantly decreases the presentation of preeclampsia in patients with risk factors to develop it as well as the duration of treatment if it develops and its complications.

**Keywords:** Preeclampsia; aspirin; calcium.

## Resumo

**Introdução:** A pré-eclâmpsia é uma das complicações mais frequentes que ocorre na gravidez, parto e puerpério, apresentando altas taxas de morbimortalidade materna, fetal e neonatal, constituindo uma das principais causas de morte materna nos países em desenvolvimento e no mundo. identificada por hipertensão arterial mais envolvimento de órgãos-alvo com ou sem proteinúria ou hipertensão arterial com proteinúria, a partir de 20 semanas de gestação, estudos têm sido realizados analisando a possibilidade de que a administração de ácido acetilsalicílico e cálcio diminua o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em mulheres com fatores de risco. Devido às complicações que pode apresentar para o binômio mãe-filho, a avaliação dos fatores de risco, diagnóstico e tratamento oportuno é de suma importância. **Objetivo:** Identificar em pesquisa a eficácia do ácido acetilsalicílico e do cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia. **Método:** Foi realizada uma revisão bibliográfica em espanhol e inglês por meio de um processo de seleção, com foco em artigos científicos e periódicos médicos. Dentro da base de dados destacam-se: Revista Chilena de Obstetrícia e Ginecologia, Revista Médica Sinergia, Revista Americana de Obstetrícia e Ginecologia, Revista Eugenio Espejo, SciELO, Revista Cubana de Obstetrícia e Ginecologia. **Conclusões:** É determinado na investigação que a administração de ácido acetilsalicílico e cálcio diminui significativamente a apresentação de pré-eclâmpsia em pacientes com fatores de risco para desenvolvê-la, bem como a duração do tratamento se ela se desenvolver e suas complicações.

**Palavras-chave:** Pré-eclâmpsia; aspirina; cálcio.

## Introducción

La preeclampsia es una de las patologías hipertensivas y causa de muerte más frecuente que se presenta a nivel mundial, en el embarazo, parto y puerperio con complicaciones adversas a corto y largo plazo como el nacimiento pretérmino, la morbimortalidad materna, perinatal, neonatal, riesgo de enfermedad cardiovascular materna, enfermedad metabólica que compromete a la madre y a su hijo. (1) (2)

En el Ecuador la preeclampsia es la primera causa de muerte materna representan el 27.53 % de todas las muertes maternas. (3)

La preeclampsia se presenta por hipertensión arterial más afectación de órgano blanco con o sin proteinuria o hipertensión arterial con proteinuria, a partir de las 20 semanas de gestación a excepción de casos no habituales como la presentación de enfermedad trofoblástica gestacional, síndrome antifosfolípido, nefritis lúpica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica que puede desencadenar en una preeclampsia atípica antes de las 20 semanas de gestación. (5)

Es muy importante que durante la primera consulta prenatal del embarazo se determine los factores de riesgo que puedan desarrollar la preeclampsia para así construir acciones eficaces para su prevención, y durante los controles subsiguientes investigar signos y síntomas que sean característicos de la patología, para disminuir sus posibles complicaciones como eclampsia (convulsiones), insuficiencia renal, enfermedad cerebro vascular, síndrome de HELLP, disfunción hepática, desprendimiento normoplacentario (disfunción útero placentaria) , edema agudo de pulmón, , compromiso del bienestar fetal, restricción del crecimiento intrauterino e inclusive óbito fetal o muerte materna, el manejo adecuado evitará las complicaciones que ponen en peligro la salud del binomio madre e hijo. (4) (5)

Dentro de su clasificación se encuentra: preeclampsia sin signos de gravedad o leve y preeclampsia con signos de gravedad o severa.

La preeclampsia sin signos de gravedad o leve es la hipertensión arterial sistólica igual o mayor a 140 mm Hg (milímetros de mercurio) y/o hipertensión arterial diastólica igual o mayor a 90 mm Hg (milímetros de mercurio), tomado en una segunda ocasión con una diferencia de por lo menos 15 minutos, que se encuentra asociada a proteinuria y sin afectación de órgano blanco. (6) (7)

La preeclampsia con signos de gravedad o severa es la hipertensión arterial sistólica igual o mayor a 160 mm Hg (milímetros de mercurio) y/o hipertensión arterial diastólica igual o mayor a 110 mm

Hg (milímetros de mercurio) tomados en una segunda ocasión con una diferencia de por lo menos 15 minutos, que se encuentra asociado a proteinuria, o puede diagnosticarse también con una hipertensión arterial de cualquier grado, con o sin proteinuria, pero con afectación de órgano blanco. (6) (7)

Los signos y síntomas de la preeclampsia se presentan con hipertensión arterial asociado a proteinuria con o sin afectación de órgano blanco, y en ausencia de proteinuria con hipertensión arterial asociada a uno de los siguientes: creatinina sérica mayor a 1,1 miligramos/dL o el doble de la concentración normal, plaquetas menos de 100.000 microlitros ( $\mu\text{L}$ ), enzimas hepáticas elevadas al doble de la concentración normal, trastornos visuales o cerebrales (afectación del sistema nervioso central), edema agudo de pulmón, y se ha incluido signos para el diagnóstico de preeclampsia sin proteinuria como el dolor epigástrico o la hipocondralgia derecha. (5) (8)

La preeclampsia se caracteriza por la producción intravascular deficiente del prostaciclina (vasodilatador) y con la producción excesiva de tromboxano, vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria. Por lo cual se analiza en las diferentes investigaciones, como el ácido acetil salicílico y calcio, pueden prevenir o disminuir el riesgo de desarrollo de la preeclampsia. (9)

## Método

Se efectuó una amplia revisión bibliográfica en idioma español e inglés en donde se evidencio 45 artículos científicos y revistas médicas, a través de un proceso de selección se enfocó la investigación en 20 artículos científicos y revistas médicas de alto nivel, permitiendo tener una información más precisa. Dentro de la base de datos, se destacan: Revista Chilena Ginecología y Obstetricia, Revista Médica Sinergia, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Revista Eugenio Espejo, SciELO, Revista Cubana Obstetricia y Ginecología utilizando los términos: diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia, diagnóstico y tratamiento de la eclampsia, ácido acetilsalicílico en la prevención de preeclampsia, trastornos hipertensivos en el embarazo, factores de riesgo de la preeclampsia, agentes antiplaquetarios para la prevención de preeclampsia.

## Desarrollo

Los trastornos hipertensivos en el embarazo son multisistémicos y de etiología desconocida; se caracterizan por una placentación anómala, con hipoxia e isquemia placentaria, disfunción del endotelio materno, probablemente por una predisposición inmunogenética. (2) (3)

La preeclampsia se caracteriza por la disfunción endotelial del sistema materno y del lecho placentario, por una pérdida del equilibrio entre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF) y los factores antiangiogénicos como la endoglina soluble (sEng) y la tirosinquinasa tipo fms 1 soluble (sFlt-1), todos ellos factores que promueven la angiogénesis normal. (2) (3) (10) (18)

Existe una alteración enzimática para la síntesis normal del óxido nítrico (NO), lo que conduce al estrés oxidativo en los endotelios maternos y placentarios con aumento del Tromboxano A2 y disminución de la Prostaciclina (PGI2), estimulación del Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona, aumento de la resistencia periférica y vasoconstricción generalizada. (3) (10)

Los factores circulantes conducen al daño endotelial, con el incremento de la permeabilidad endotelial, la pérdida de vasodilatación y de la función antiagregante plaquetario. (10)

Considerando los innumerables estudios que se han realizado a través de ensayos y análisis se ha construido esfuerzos para consolidar medidas terapéuticas para prevenir la preeclampsia, la gran mayoría de estos no han tenido éxito, debido a la compleja fisiopatología y factores aún desconocidos de cómo se llega a producir esta patología.

La evidencia de varios metanálisis elaborados, demuestran que al comparar el uso del ácido acetilsalicílico versus el placebo, existe un beneficio con el uso de la aspirina (12)

El ácido acetil salicílico a dosis bajas, se ha convertido en una estrategia preventiva que ha logrado tener aceptación y aprobación para utilizarlo, obteniéndose una reducción del desarrollo de preeclampsia y disminuyendo complicaciones del binomio madre e hijo así como también el riesgo para sus vidas (13)

El mecanismo de acción antiagregante plaquetario, el ácido acetil salicílico se enfoca en la inhibición irreversible, de la enzima ciclooxigenasa (COX). Impidiendo tanto la síntesis de Tromboxano A2 y manteniendo la secreción de Prostaciclina (PGI2) en los vasos sanguíneos y bajo control, dando como resultado una la disminución en la resistencia vascular periférica (10) (11) (14) (15)

La baja ingesta de calcio puede causar elevación de la tensión arterial por liberación de renina y/o la estimulación de la hormona paratiroidea, aumentando la concentración de calcio en el músculo liso vascular y facilitado la vasoconstricción. El mecanismo de acción del calcio es un efecto productor de óxido nítrico, reductor de la liberación de la hormona paratiroidea y de calcio intracelular lo que disminuye la contractilidad en el músculo liso. Por otro mecanismo similar, podrían reducir la contractilidad uterina y prevenir el parto pretérmino por lo que se considerada efectivo en la práctica clínica como medida preventiva para el desarrollo de preeclampsia, sin tener la misma eficacia que el ácido acetilsalicílico. (16) (17)

Uno de los pilares fundamentales y de suma importancia es la evaluación oportuna de los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, conllevando un manejo adecuado, evitando las complicaciones que se puedan presentar las cuales amenacen la vida de madre e hijo, entre las siguientes tenemos:

| <b>Un Factor de riesgo alto</b>   | <b>Dos o más Factores de riesgo moderados</b>   |
|---|---|
| <b>Trastorno hipertensivo en embarazo anterior (incluyendo preeclampsia)</b>                              | Primer embarazo   |
| <b>Enfermedad renal crónica</b>   | IMC > 25  |
| <b>Enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico, trombofilias o síndrome antifosfolipídico.</b> | Edad materna igual o mayor de 40 años   |
| <b>Diabetes mellitus tipo 1 y 2</b>   | Embarazo adolescente  |
| <b>Hipertensión crónica</b>   | Condiciones que lleven a hiperplacentación (por ejemplo placentas grandes por embarazo múltiple). |
|   | Intervalo intergenésico mayor a 10 años.  |
|   | Antecedentes familiares de preeclampsia.  |
|   | Infección de vías urinarias.  |
|   | Enfermedad periodontal.   |

**Tabla 1** Factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia (3)

La paciente embarazada de alto riesgo para desarrollar preeclampsia es aquella que presenta uno o más factores de riesgo alto o dos o más factores de riesgo moderado (3)

Ya identificada la paciente que posee alto riesgo de desarrollar preeclampsia se procede a la administración de la prevención farmacológica.

En las investigaciones analizadas el ácido acetil salicílico con su dosis efectiva fluctuante entre 60 y 162 mg (la mayoría de evidencia entre 75 y 100 mg) diarios para la prevención de hipertensión

gestacional o preeclampsia en mujeres con alto riesgo desde las 12 semanas de gestación hasta el nacimiento. (3) (15) (16)

El calcio a dosis efectiva ( $> 1$  g) disminuye de manera significativa el riesgo para desarrollar preeclampsia y el riesgo de parto prematuro, especialmente en mujeres con baja ingesta de calcio ( $< 900$  mg diarios) se recomienda la suplementación de calcio 1,5 g de calcio elemental diario dividido en tres tomas después de las comidas desde las 12 semanas de gestación hasta el parto. (3) (15) (16)

Existen varios ensayos clínicos que se han efectuado durante el tiempo donde se analizar la seguridad y eficacia del uso del ácido acetilsalicílico y calcio en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia de los cuales se destacan por su tipo de estudio, población y características estudiadas como, la investigación realizada por Juan Briceño-Sanabria y colaboradores en el año 2016. Uso preventivo de ácido acetil salicílico a baja dosis en pacientes con factores de riesgo de preeclampsia de tipo explicativa, prospectiva y longitudinal y una muestra fue de tipo probabilístico en pacientes con factores de riesgo. Se seleccionaron un universo de 100 pacientes, las cuales fueron divididas en dos grupos, grupo A; 50 pacientes para recibir ácido acetilsalicílico 80 mg y grupo B; 50 pacientes a no recibir tratamiento. Se observó que las pacientes del grupo A presentaron 18 casos de preeclampsia (32,7%) comparado con 31 casos en las pacientes del grupo B. También se observó que las pacientes del grupo A presentaron 5 casos (9,1%) de preeclampsia antes de las 34 semanas comparado con 19 casos (34,5%) en las pacientes del grupo B por lo que se obtuvo como resultado que las embarazadas con factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia pueden beneficiarse del uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas. (14)

La investigación realizada por Daniel L. Rolnik y colaboradores en el año 2017. Aspirina versus placebo en embarazos con alto riesgo de preeclampsia prematura fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo en el que participaron mujeres con embarazos de feto único que fueron identificadas mediante la detección del primer trimestre como de alto riesgo de preeclampsia prematura con un universo de 1620 pacientes se dividió en dos grupos, 798 participantes en el grupo de aspirina y 822 en el grupo de placebo. La preeclampsia prematura ocurrió en 13 participantes (1,6 %) en el grupo de aspirina, en comparación con 35 (4,3 %) en el grupo de placebo, concluyéndose así que el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas presenta menor incidencia de preeclampsia que el placebo. (12)

El cambio el estudio realizado por Justus Hofmeyr y colaboradores en el año 2018. Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de trastornos hipertensivos y problemas relacionados donde abordaron dosis bajas de calcio incluidos en ensayos cuasialeatorios, ensayos sin placebo, ensayos con cointervenciones y ensayos de comparación de dosis. A su vez analizaron la administración de suplementos de calcio en dosis altas (al menos 1 g diario de calcio) durante el embarazo con placebo en ensayos controlados aleatorios (ECA), incluidos los ensayos aleatorios grupales, que compararon se determinó que la administración de calcio puede reducir el riesgo de preeclampsia y parto prematuro sin complicaciones para la madre (16)

En el estudio realizado por Lelia Duley y colaboradores en el 2019. Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones incluyeron todos los ensayos aleatorizados que compararon agentes antiplaquetarios con placebo o ningún agente antiplaquetario donde se determinó que la administración de ácido acil salicílico a dosis bajas dio efectos beneficiosos para la prevención de preeclampsia y parto prematuro (9)

Se evidencia en el estudio efectuado por Víctor Godínez y colaboradores en el año 2020. Prevención de la preeclampsia con ácido acetilsalicílico fue un estudio de cohorte, comparativo. Se incluyeron 300 mujeres embarazadas con factores de riesgo para Preeclampsia: primigesta, antecedente de Preeclampsia, embarazo gemelar, se determinó que el Ácido acetilsalicílico disminuye la presentación de Preeclampsia, con un efecto reductivo del tratamiento en un 53% en caso de presentarla, disminuyendo la recurrencia en un tiempo mínimo de tratamiento de 15 semanas. (4)

## Conclusiones

La preeclampsia es el trastorno hipertensivo más frecuente que se producen durante el embarazo, parto y puerperio siendo una de las principales causas de muerte materna en los países en vías de desarrollo y a nivel mundial, constituyendo altas tasas de morbimortalidad materna, perinatal y neonatal por lo cual es de suma importancia la identificación de factores de riesgo para iniciar de manera oportuna su prevención farmacológica sumado al diagnóstico y tratamiento adecuado, disminuyendo así al máximo sus complicaciones salvaguardando la vida del binomio madre e hijo. Realizado el tamizaje e identificado los factores de riesgo que pueden desencadenar la preeclampsia se inicia la prevención farmacológica con ácido acil salicílico de 75 a 100 mg vía oral cada día a partir de las 12 semanas de gestación hasta el parto, Calcio 1g a 1,5 g en total al día

(dependiente de ingesta de calcio), 500 mg vía oral cada 8 horas a partir de las 12 semanas de gestación hasta el parto.

En todos los ensayos clínicos consultados con diferentes universos de pacientes, tipos de estudio y características de estudio todos ellos muestran eficacia y seguridad en el tratamiento farmacológico con ácido acetil salicílico y calcio como prevención de desarrollo de preeclampsia y sus complicaciones en las mujeres gestantes que presentan factores de riesgo para el desarrollo de la patología.

## Referencias

1. Edroso-Jarne, Paloma Eugenia, González-Natera, Ruthnorka, Valdivia-Grandez, Mario Antonio, & Sánchez-Polo, Carlos Miguel. (2018). Preeclampsia grave de aparición precoz confirmada con biomarcador. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 83(3), 277-282. <https://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000300277>
2. Pacheco-Romero J. (2017) Introduction to the Preeclampsia Symposium. *Rev Peru Ginecol Obstet*, 63(2):199-206. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v63n2/a07v63n2.pdf>
3. Rojas L, Cruz B, Bonilla G, Criollo A, Nina W, Jijón A, (2016). Trastornos hipertensivos del embarazo. Guía de Práctica Clínica (GPC). Segunda edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización. Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
4. Godínez V, Godínez-Vázquez VJ, Godínez-Vázquez PR, Sosa-Bustamante GP, Díaz de León Morales LV. (2019). Prevención de la preeclampsia con ácido acetilsalicílico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 57(5): 270-6.
5. Rojas Pérez, L. A., Rojas Cruz, L. A., Villagómez Vega, M. D., Rojas Cruz, A. E., & Rojas Cruz, A. E. (2019). Preeclampsia - eclampsia diagnóstico y tratamiento. *Revista Eugenio Espejo*, 13(2), 79–91. <https://doi.org/10.37135/ee.004.07.09>
6. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. (2014) Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Canada*; 36(5): 416–38.
7. Roberts J, August P, Bakris G, Barton J, Bernstein I, Druzin M, et al.(2013) Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive Summary, 122(5): 1122–1131.

8. Gestational Hypertension and Preeclampsia. (2020) ACOG PRACTICE BULLETIN. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. The American College of Obstetricians and Gynecologist.
9. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. (2019) Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10. Art. No.: CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
10. Pereira Calvo, J. , Pereira Rodríguez, Y., & Quirós Figueroa, L. (2020). Actualización en preeclampsia. *Revista Médica Sinergia*, 5(1), e340. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.340>
11. Cairo González, V., Suárez González, J., Escobar Blanco, A., López Guerra, R., Marín Tápanes, Y., & Gutiérrez Machado, M. (2017). Resultados del uso del ácido acetilsalicílico y los suplementos de calcio en la prevención de la preeclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 43(3). Recuperado de <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/238/199>
12. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH.(2017) Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia.*NewEnglandJournalofMedicine*. 377(7):613-622  
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704559>
13. Greene MF, Solomon CG. (2017). Aspirin to Prevent Preeclampsia.*NewEnglandJournalofMedicine*. 377(7):690-691  
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1708920>
14. Briceño-Sanabria, Juan & Briceño-Pérez, Carlos & Reyna-Villasmil, Eduardo & Mejía-Montilla, Jorly & Reyna-Villasmil, Nadia & Fernández-Ramírez, Andreina. (2017). USO PREVENTIVO DE ACIDO ACETIL SALICÍLICO A BAJAS DOSIS EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO DE PRE-ECLAMPSIA. *Revista latinoamericana de perinatología: órgano oficial de la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina [Perinatal] (F.L.A.M.P.)*. 19. 230-235.
15. Hernández Parets, M., Zayas González, M., & Escobar Blanco, A. (2018). Utilidad del ácido acetyl salicílico en la prevención de la preeclampsia. *Acta Médica del Centro*, 13(1),

- 110-118. Recuperado de <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/947/1244>
16. Hofmeyr, G. J., Lawrie, T. A., Atallah, Á. N., & Torloni, M. R. (2018). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD001059. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub5>
17. José Geraldo Lopes Ramos, Nelson Sass, Sérgio Hofmeister Martins Costa. (2017) Preeclampsia. Thieme open Access.
18. Trastornos hipertensivos. Cunningham F, & Leveno K.J., & Bloom S.L., & Spong C.Y., & Dashe J.S., & Hoffman B.L., & Casey B.M., & Sheffield J.S.(Eds.), (2015). Williams. Obstetricia, 24e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1525&sectionid=100461351>
19. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Machuca M, de Alvarado M, et al. (2018) Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*. pii: S0002-9378(18)30173-X. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.014.
20. O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. (2016) Study protocol for the randomized controlled trial: combined multimarket screening and randomized patient treatment with Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention (ASPREE). *BMJ Open*; 6:e011801.