



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Influencia de dosis de antiagregación en evolución de embarazos de riesgo de preeclampsia

Influence of antiplatelet dosage on the progression of high-risk preeclampsia pregnancies

Autor/a: José Antonio Nadal García

Director/es: Gema Fernández Fresnedo

Lara Belmar Vega

Santander, Mayo de 2023

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

Trastornos hipertensivos del embarazo.....	9
Preeclampsia. Concepto y clasificación.....	9
Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo.....	10
Epidemiología de la preeclampsia.....	11
Fisiopatología de la preeclampsia.....	12
Prevención de la preeclampsia.....	15
Ácido acetilsalicílico para la prevención de la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal.....	15

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	17
-----------------------------------	-----------

MATERIAL Y MÉTODOS

Población analizada.....	18
Variables registradas.....	19
Análisis estadístico.....	21
Revisión bibliográfica.....	21

RESULTADOS

Descripción general de la población.....	22
Antecedentes obstétricos.....	23
Datos gestación actual.....	23
Datos del recién nacido.....	24
Complicaciones maternas.....	24
Asociación eventos adversos durante el embarazo y dosis de antiagregación.....	26

DISCUSIÓN.....	30
-----------------------	-----------

CONCLUSIONES.....	32
--------------------------	-----------

BIBLIOGRAFÍA.....	33
--------------------------	-----------

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Clasificación de estados hipertensivos en el embarazo.....	9
Tabla 2. Criterios de gravedad de preeclampsia.....	11
Tabla 3. Factores de riesgo de preeclampsia.....	14
Tabla 4. Variables registradas.....	19
Tabla 5. Factores antropométricos, factores de riesgo cardiovascular, y antecedentes personales.....	22
Tabla 6. Antecedentes obstétricos.....	23
Tabla 7. Datos de la gestación actual.....	24
Tabla 8. Datos del recién nacido.....	25
Tabla 9. Complicaciones durante la gestación.....	25
Tabla 10. Asociación entre factores de riesgo y desarrollo de PE según dosis de antiagregación.....	26
Tabla 11. Asociación entre factores de riesgo y desarrollo de PE grave según dosis de antiagregación.....	27
Tabla 12. Asociación eventos adversos durante el embarazo y dosis de antiagregación.....	28
Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes.....	18
Figura 2. Evolución del momento de presentación de la preeclampsia en función de la dosis de antiagregación recibida.....	29

ABREVIATURAS

A

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACOG	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos
AF	Antecedentes familiares

C

CIR	Retraso crecimiento intrauterino
COX	Ciclooxigenasa
Cr	Creatinina

D

DE	Desviación estándar
dl	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
DPPNI	Desprendimiento prematuro de membrana normalmente inserta

E

ERC	Enfermedad renal crónica
------------	--------------------------

F

FA	Fosfatasa alcalina
FIGO	Federación Internacional de Ginegología y Obstetricia

G

g	gramos
GGT	Gamma-glutamil transferasa
GOT	Aspartato aminotransferasa

	GPT	Alanina aminotransferasa
H		
	HTA	Hipertensión arterial
I		
	IMC	Índice de masa corporal
	IC	Intervalo de confianza
L		
	L	Litros
	LES	Lupus eritematoso sistémico
K		
	Kg	Kilogramos
N		
	nº	Número
M		
	m	metros
	Md	media
	mg	miligramos
	mmHg	milímetros de mercurio
O		
	OR	Odds ratio
	OMS	Organización mundial de la salud
P		
	PAD	Presión arterial diastólica
	PAS	Presión arterial sistólica
	PE	Preeclampsia
	PIGF	Factor de crecimiento placentario

R

RCV Riesgo cardiovascular

RPM Rotura prematura de membrana

RR Riesgo relativo

S

SAF Síndrome antifosfolípido

sFlt-1 Tirosina quinasa 1 similar a Fms soluble

sEng Endoglina soluble

RESUMEN

Introducción:

El uso de antiagregantes para la prevención de la preeclampsia (PE) en mujeres de alto riesgo es una terapia extendida, aunque su eficacia, seguridad y dosificación es controvertido.

Hipótesis y objetivos:

Consideramos que existe una relación dosis-respuesta entre la dosis de antiagregación recibida como terapia preventiva y el desarrollo de PE. El objetivo principal de este estudio es valorar la eficacia de dos dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención del desarrollo de PE.

Material y métodos:

Se evaluaron los datos de 262 pacientes con alto riesgo de PE de las cuales 227 habían recibido una dosis de antiagregación de 100mg/24h, y 35 de 150mg/24h.

Resultados:

No se encontró asociación entre la dosis de antiagregación y el riesgo o gravedad o momento de aparición de PE. Se objetivó una mayor frecuencia de abortos en pacientes que recibieron profilaxis con 150mg/24h con respecto a las pacientes que recibieron 100mg/24h

Conclusiones:

El uso de antiagregación como terapia preventiva en mujeres con alto riesgo de preeclampsia, a dosis de 150 mg/día vs. 100 mg/día, no se asocia al riesgo de desarrollo de PE, ni a la gravedad de esta, aunque podría incrementar el riesgo de aborto.

Palabras clave: gestación, preeclampsia, antiagregación, ácido acetilsalicílico

Introduction:

The use of antiplatelet agents for the prevention of PE in high-risk woman is a widespread therapy, although its effectiveness, safety and dosage are controversial.

Hypothesis and objectives:

We consider that there is a dose-response relationship between the dose of antiplatelet therapy received as preventive treatment and the development of PE. The main objective of this study is to assess the efficacy of two low doses of acetylsalicylic acid (ASA) in preventing the development of PE.

Material and methods:

The data from 262 patients at high-risk of PE were evaluated, of which 227 had received a dose of antiplatelet therapy of 100mg/24h, and 35 had received a dose of 150mg/24h

Results:

No association was found between the dose of antiplatelet therapy and the risk, severity, or timing of PE. A higher frequency of miscarriages was observed in patients who received prophylaxis with 150mg/24h compared to those who received 100mg/24h.

Conclusions:

The use of antiplatelet therapy as preventive treatment in women at high risk of preeclampsia, at doses of 150 mg/day vs. 100 mg/day, is not associated with the risk of developing PE or its severity, although it may increase the risk of miscarriage.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, antiplatelet, acetylsalicylic acid

INTRODUCCIÓN

Trastornos hipertensivos del embarazo

Los trastornos hipertensivos de embarazo afectan a un 10% de las gestaciones a nivel mundial, incrementado la morbimortalidad de la misma. En función del momento de aparición y su evolución, los trastornos hipertensivos del embarazo pueden clasificarse en las siguientes categorías (Tabla 1):

Tabla 1. Clasificación trastornos hipertensivos del embarazo

HTA crónica	HTA presente previa al embarazo de la gestación o diagnosticada antes de la semana 20 de gestación
Hipertensión gestacional	HTA de nueva aparición después de las semanas 20 de gestación sin asociar signos o síntomas definitorios de PE
HTA de bata blanca	HTA elevada en consulta con límites dentro de la normalidad de forma ambulatoria
HTA transitoria	Detección únicamente de una cifra elevada de PA que no se confirma en tomas posteriores
HTA enmascarada	HTA en domicilio con límites normales en consulta
PE	HTA de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación asociada signos o síntomas definitorios de PE
PE sobreañadida a HTA crónica	Empeoramiento de HTA junto con aparición de signos o síntomas de afectación multiorgánica en una paciente con HTA crónica
Eclampsia	PE complicada por presencia de convulsiones no atribuibles a otra causa
Síndrome de HELPP	PE grave acompañada de anemia hemolítica, trombopenia y elevación de enzimas hepáticas

HTA: hipertensión arterial, PE: preeclampsia, PA: Presión arterial

Preeclampsia. Definición y clasificación

La preeclampsia (PE) es uno de los trastornos hipertensivos del embarazo que lleva asociado graves complicaciones maternas y perinatales. Las madres con PE, pueden verse afectadas de complicaciones neurológicas, hepáticas, hematológicas o renales y

en el feto puede producirse un retraso del crecimiento intrauterino, con potencial riesgo de muerte fetal y obligar a finalizar la gestación antes de término. Al mismo tiempo, se ha constatado la relación de la PE con el riesgo cardiovascular (RCV) futuro de la madre. Numerosos estudios muestran que la PE se encuentra asociada al incremento del riesgo de hipertensión crónica, accidente cerebrovascular y muerte por eventos cardiovasculares^{1,2,3,4}.

Con arreglo al Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)⁵, la preeclampsia es uno de los trastornos hipertensivos del embarazo que se presenta normalmente después de las 20 semanas de gestación y con frecuencia en las proximidades del parto, asociado a hipertensión de nueva aparición, definida por una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg determinada en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con una presión arterial previamente normal, o una PAS ≥ 160 mmHg o una PAD ≥ 110 mmHg que puede confirmarse en un corto intervalo de tiempo (minutos) para facilitar la oportuna terapia antihipertensiva, acompañada de proteinuria, también de nueva aparición, definida como la presencia de 300 mg o más en una recolección de orina de 24 horas, o un ratio proteína/creatinina de 0,3 mg/g o más o una lectura en tiras reactivas de 2+.

Frente a esta PE sin especiales signos de gravedad, el ACOG, define la PE grave en base a los siguientes criterios (Tabla 2):

Otro criterio clasificatorio de la PE se basa en el momento de su aparición, distinguiéndose entre PE de inicio precoz y PE de aparición tardía. La PE precoz es aquella que surge antes de las 34 semanas de gestación, y que viene a representar entre un 10-20% de los casos. Esta PE precoz, se encuentra relacionada con una mayor incidencia de complicaciones maternas y fetales y cuadros clínicos más severos como insuficiencia renal, fallo hepático, trastornos de la coagulación, afectación hepática, edema pulmonar, ictus, eclampsia, síndrome de HELLP, retraso del crecimiento intrauterino (CIR), parto pretérmino, aborto tardío y muerte perinatal, con el consiguiente incremento de la morbimortalidad materno-fetal y se asocia a antecedentes familiares de PE, edad menor de 20 años o mayor de 40, multiparidad, obesidad, anemia y tabaquismo.

Tabla 2. Criterios de gravedad de preeclampsia.

1. PAS \geq 160 mmHg PAD \geq 110 mmHg en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia (a menos que se inicie el tratamiento antihipertensivo antes de este tiempo)
2. Trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a $100,000 \times 10^9/L$)
3. Deterioro de la función hepática, caracterizado por duplicación de enzimas hepáticas, que no se explica por diagnósticos alternativos
4. Dolor severo persistente en cuadrante superior derecho del abdomen o epigastralgia que no responden a medicamentos y no son explicables por otra causa
5. Insuficiencia renal progresiva: Cr sérica $> 1,1$ mg/dl, o una duplicación de la concentración de Cr sérica en ausencia de otra enfermedad renal
6. Edema pulmonar
7. Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos o síntomas visuales

Cr: creatinina, dl: decilitro, mmHg: milímetros de mercurio, L: litros, mg: miligramos, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica

Adaptado de: ACOG PRACTICE BULLETIN 222⁶

La PE de aparición tardía es aquella que se presenta a partir de la semana 34 de gestación, y viene a representar entre el 80-90% de los casos, Esta PE tardía, normalmente produce cuadros de menor gravedad y se encuentra relacionada con antecedentes de PE en gestaciones previas, nuliparidad, raza negra y uso de técnica de fecundación in vitro o inseminación artificial^{7, 8, 9}.

La eclampsia es una de las manifestaciones más graves de la PE, se define por la aparición de convulsiones que no pueden ser atribuidas a otras etiologías como epilepsia, hemorragia intracraneal etc.

El síndrome HELLP es una complicación que puede ocurrir durante el embarazo y que ocurre principalmente en el tercer trimestre de gestación, aunque también puede aparecer en el posparto. Es una forma grave de PE. Se define por la asociación de 3 criterios: Hemólisis, la cual se pone de manifiesto por la presencia de esquistocitosis, elevación de LDH > 600 mg/dl, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina. En segundo lugar, una elevación de las transaminasas por encima del doble del límite alto de la normalidad y, por último, trombocitopenia por debajo de 100.000 plaquetas/mm³. El síndrome HELLP está asociado con complicaciones tanto

maternales como neonatales: abrupcio placentae, insuficiencia renal aguda, ascitis severa, edema cerebral etc. por parte materna y muerte perinatal, parto pretérmino y trombocitopenia neonatal entre otras por parte del neonato.

Epidemiología de la preeclampsia

Se estima que la PE complica entre el 2% y el 8% de los embarazos en todo el mundo, con importantes variaciones socio económicas y geográficas. La organización mundial de la salud (OMS) estima que se producen 76.000 muertes maternas anualmente por PE, lo que representa el 16% de la mortalidad materna mundial, la mayoría de las cuales ocurren en países de ingresos bajos y medios¹⁰. Así mientras en América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas, en África y Asia representan el 9% de las muertes. Por su parte, en los países desarrollados, la PE, constituye la causa más frecuente de parto prematuro y anticipación del parto¹¹. ¡Error! Marcador no definido..

Aproximadamente, un 5% de las PE llegan a evolucionar a eclampsia, y hasta en un 19% pueden hacerlo como un síndrome HELLP, lo que se asocia con una mayor morbimortalidad¹².

La creciente evidencia sugiere que la hipertensión en el embarazo en general, y la PE en particular, es un factor de riesgo cardiovascular poco reconocido, ya que estas mujeres, en comparación con aquellas con embarazos normotensos, tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Un posible mecanismo de esta relación es que la PE y la enfermedad cardiovascular comparten varios factores de riesgo comunes (obesidad, diabetes mellitus, y enfermedad renal) o, alternativamente, la PE puede inducir alteraciones metabólicas y vasculares a largo plazo que pueden aumentar el riesgo cardiovascular en general¹³

Fisiopatología de la preeclampsia

La fisiopatología no se halla del todo dilucidada. Se han formulado diversas teorías, que señalan predisposición genética, la intolerancia inmunológica entre la unidad feto placentaria y el tejido materno, el desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos, disfunción endotelial e inflamación sistémica, alteraciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona y el estrés oxidativo^{14,15}. Las teorías más recientes coinciden en señalar una etiología de carácter multifactorial, en la que se mezclan factores de riesgo materno como antecedentes de PE previa, síndrome antifosfolípido (SAF), hipertensión (HTA) crónica, un elevado índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo (>30), diabetes mellitus (DM) o la utilización de técnicas de reproducción

asistida y factores placentarios asociados a un remodelado defectuoso de las arterias espirales que conlleva una disminución de la perfusión placentaria¹⁶.

Una teoría ampliamente aceptada señala que la PE se desarrolla en dos etapas. La primera, se produce antes de las 20 semanas de gestación y normalmente cursa carente de manifestaciones clínicas, siendo consecuencia de una insuficiente invasión placentaria en el miometrio y la vasculatura uterina. La segunda etapa, deriva de una placentación deficiente, precursora de una hipoxia placentaria e hipoxia de reperfusión, que origina daño al sincitiotrofoblasto y restricción del crecimiento fetal. La vinculación entre la hipoxia placentaria y las manifestaciones clínicas maternas, incluyen un conjunto de mecanismos secundarios entre los que destacan el desequilibrio entre factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos, en favor de éstos últimos, el estrés oxidativo materno y una disfunción endotelial e inmunológica, que origina una afectación multisistémica en la madre y una restricción al crecimiento fetal^{17,18, 19}.

Entre las hipótesis más extendidas, la del desequilibrio angiogénico postula que la isquemia placentaria derivada de una placentación deficiente provoca un aumento de los niveles de factores antiangiogénicos en el suero materno, como la tirosina quinasa 1 similar a Fms soluble (sFlt-1) y la endoglina soluble (sEng)²⁰, lo que da lugar a una vasoconstricción materna, responsable del aumento de la presión arterial materna al objeto de mejorar la perfusión placentaria²¹. Por su parte, la insuficiencia en la perfusión placentaria daría como resultado unos niveles más bajos de factores placentarios en el suero materno, incluido el factor de crecimiento placentario (PlGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), probablemente como consecuencia de los efectos antiangiogénicos de sFlt-1 y sEng²².

Factores de riesgo de preeclampsia

Un screening para identificar en el primer trimestre del embarazo a las mujeres que tienen un alto riesgo de desarrollar PE serviría para adoptar las medidas necesarias para intentar mejorar la placentación y así prevenir o al menos reducir la frecuencia de su aparición. Además, la identificación de mujeres “en riesgo” permitiría llevar a cabo una vigilancia y seguimiento prenatal personalizados para anticipar y reconocer la aparición del síndrome clínico y manejarlo con prontitud²³. La identificación de mujeres en alto riesgo de PE no resulta excesivamente complicada. Se han descrito en diversos estudios y metaanálisis factores de riesgo de desarrollo de PE, entre los que se encuentran los siguientes^{24,25, 26,27,28}:

- Edad materna avanzada
- Nuliparidad
- Historia de PE en embarazos previos
- Antecedentes familiares de PE
- Intervalos tanto cortos como largos entre embarazos
- Uso de técnicas de reproducción asistida
- Obesidad

- Raza y étnica
- Comorbilidades (DM, HTA, enfermedad renal, lupus eritematoso sistémico, SAF)

Un reciente estudio de Chappell, et al²⁹, refunde el resultado de dos revisiones sistemáticas^{30,31}, asignando riesgos relativos para el desarrollo de PE a diferentes factores de riesgo (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo de preeclampsia.

	RR no ajustado (IC 95%)	RR no ajustado (IC 95%)
PE previa	8.4 (7.1-9.9)	7.19 (5.85-8.83)
HTA crónica	5.1 (4.0-6.5)	3.56 (2.54-4.99)
Edad materna < 17 años	..	2.9 (0.39-22.76)
Embarazo múltiple	2.9 (2.6-3.1)	2.93 (2.04-4.21) *
		2.83 (1.25-6.40) **
Historia familiar de PE	..	2.90 (1.70-4.93)
SAF	2.8 (1.8-4.3)	2.72 (4.34-21.75)
IMC>30kg/m ² previo a la gestación	2.8(2.6-3.1)	---
LES	2.5 (1.0-6.3)	---
Aborto previo	2.4 (1.7-3.4)	---
Nuliparidad	2.1 (1.9-2.4)	2.91 (1.28-6.61)
DPPNI previo	2.0 (1.4-2.7)	---
Reproducción asistida	1.8 (1.6-2.1)	---
ERC	1.8 (1.5-2.1)	---
Edad materna > 40 años	1.5 (1.2-2.0)	1.68 (1.23-2.29) ***
		1.96 (1.34-2.87) ****
CIR	1.4 (0.6-3.0)	---
Edad materna > 35 años	1.2 (1.1-1.3)	---

En caso de gemelos, **En caso de mellizos, *En caso de primípara, ****En caso de múltipara*

CIR: retraso de crecimiento intrauterino, DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, ERC: enfermedad renal crónica, HTA: hipertensión arterial, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, Kg: kilogramo, LES: lupus eritematoso sistémico, m:

Como principal factor de riesgo para el desarrollo de PE, figura el SAF, que incrementa hasta 10 veces el riesgo de PE, seguido de los antecedentes de PE en embarazos previos, que aumentan el riesgo de nueva PE hasta 8 veces y la HTA crónica que incrementa el riesgo de PE hasta 5 veces. Algunos de los factores de riesgo, pueden resultar modificables, como la reducción del IMC, y la *elusión* de embarazos múltiples mediante técnicas de reproducción asistida permitiendo intervenciones previas con las que disminuir el riesgo de PE.

Prevención de la preeclampsia

La prevención de la PE, especialmente en personas de alto riesgo, puede ayudar a disminuir la mortalidad materna y fetal, y la hospitalización, dando como resultados un embarazo y un parto más seguros para las madres y los fetos³². Se han propuesto diversas terapias preventivas, a veces con resultados contradictorios, como el uso de heparina de bajo peso molecular, L-arginina, ácido fólico, vitamina D sola o combinada con calcio o la antiagregación³³.

Ácido acetilsalicílico para la prevención de la preeclampsia y la restricción el crecimiento fetal

El ácido acetilsalicílico (AAS) se ha utilizado por sus propiedades antiinflamatorias desde tiempos inmemoriales, habiéndose prescrito tradicionalmente para la prevención de complicaciones coronarias y cerebrovasculares. La primera evidencia de la eficacia del AAS para prevenir la PE se publicó en 1985³⁴. Sin embargo, su mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado.

El AAS es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que actúa mediante la inhibición no selectiva e irreversible de las dos isoformas de ciclooxigenasa (COX), COX-1 y COX-2, lo que produce efectos antiplaquetarios y antiinflamatorios al evitar la conversión del ácido araquidónico en tromboxano y prostaglandinas^{35,36}, y actualmente es el principal medicamento recomendado para la prevención de la PE. Los estudios sobre su utilización en la prevención de la PE tuvieron su inicio en 1979, habiéndose utilizado dosis entre 50 y 150 mg en mujeres tanto de alto como bajo riesgo y distintas edades gestacionales³⁷. Diversos ensayos clínicos aleatorizados^{38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45}, en ocasiones con resultados contradictorios, han evaluado la efectividad del AAS en mujeres en riesgo de PE, y la mayoría concluyen, aunque de manera estadísticamente no significativa con el beneficio de esta terapia, probablemente por falta de potencia estadística.

Actualmente, el ACOG recomienda el uso de AAS entre las semanas 12 y 28 de gestación y continuar hasta el parto para la prevención de la PE en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad; **Error! Marcador no definido.** Si bien el ACOG utiliza factores de riesgo basados en la historia y las características clínicas para identificar a las mujeres en riesgo de desarrollar PE, estudios recientes como el de Loussert et al⁴⁶, señalan que un enfoque dirigido a la identificación de pacientes de alto riesgo de desarrollo de PE, basado exclusivamente en las características maternas ha demostrado ser inadecuado. Sin embargo, una combinación de características maternas con marcadores bioquímicos y biofísicos mejora drásticamente la detección. En marzo de 2019, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomendó este tipo de detección combinada para todas las mujeres embarazadas seguida de profilaxis con aspirina en caso de alto riesgo⁴⁷.

El Grupo de trabajo de FIGO sobre buenas prácticas clínicas en medicina materno-fetal⁴⁸, señala que el uso de dosis bajas de AAS durante el primer trimestre se ha demostrado que el fármaco no está asociado con un mayor riesgo de defectos cardíacos congénitos u otras anomalías estructurales o del desarrollo^{49,50,51}. Igualmente, diversos estudios aleatorios han informado que un 10% de las mujeres que recibieron AAS en dosis bajas presentaron síntomas gastrointestinales; sin embargo, no hubo evidencia de un aumento en ningún tipo de sangrado materno^{52,53}. Tampoco se ha informado de efectos adversos adicionales relacionados con la anestesia epidural, ni aumento de hemorragia intraventricular u otro sangrado neonatal⁵⁴. Sobre la base de la evidencia actualmente disponible, sería razonable continuar con dosis bajas de AAS el tercer trimestre del embarazo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

En los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la PE y en la utilización de estrategias de predicción, diagnósticas y de prevención. Diversos estudios publicados ponen de manifiesto que la administración de AAS a dosis bajas en mujeres de alto riesgo de desarrollar PE antes de la semana 16 podría reducir la incidencia de PE, sin embargo, los diversos estudios no aclaran la dosis óptima a utilizar. Consideramos que existe una relación dosis-respuesta entre la dosis de antiagregación recibida como terapia preventiva y el desarrollo de PE.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es valorar la eficacia de dos estrategias basadas en dosis bajas de AAS en la prevención del desarrollo de PE.

Como objetivos secundarios se plantean:

- Determinar si la dosis de antiagregación se asocia con la gravedad de la PE
- Determinar si la dosis de antiagregación se asocia a complicaciones adicionales maternas durante el embarazo
- Determinar si la dosis de antiagregación se asocia a complicaciones adicionales en el feto

MATERIAL Y MÉTODOS

Población analizada

Se realizó un análisis retrospectivo sobre pacientes valoradas en consulta de patología gravídica por el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre 01/01/2020 y 31/07/2022 por riesgo de desarrollo de PE definido como presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- a) PE previa
- b) Enfermedad renal crónica
- c) DM (pregestacional)
- d) Embarazo por técnicas de reproducción asistida
- e) Edad materna > 40 años
- f) IMC > 35 Kg/m² al inicio del embarazo
- g) Historia familiar (madre/hermanas) de PE
- h) Embarazo múltiple

Se evaluaron los datos de 262 pacientes de las cuales 227 habían recibido una dosis de antiagregación de 100mg/24h, y 35 de 150mg/24h. (Figura 1).

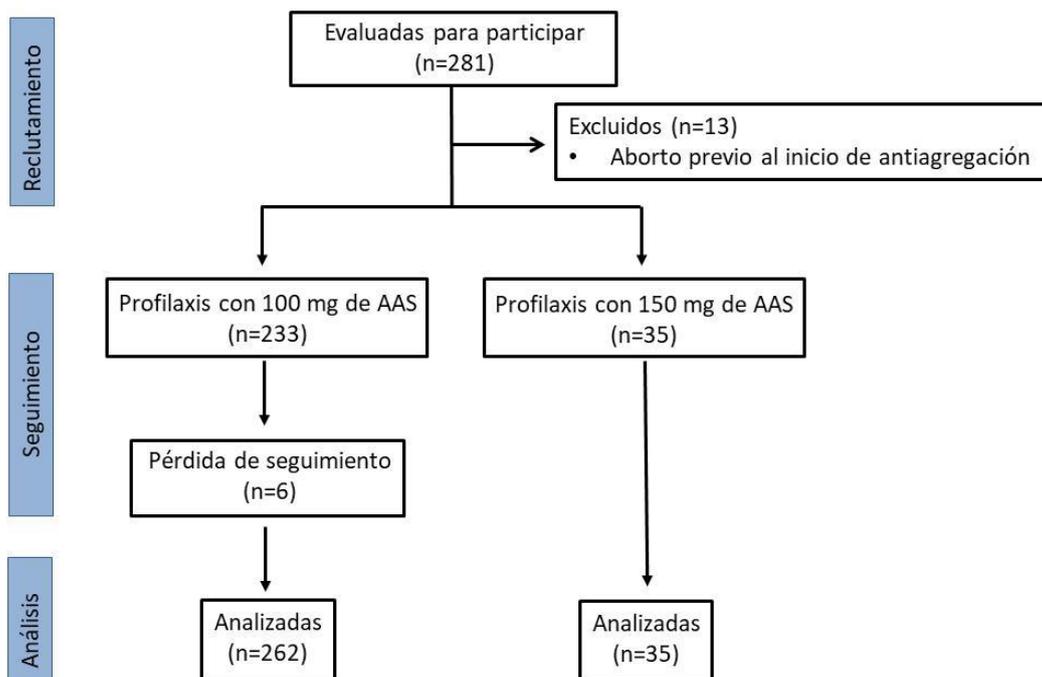


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes

La prescripción de la dosis se llevó a cabo bajo criterios clínicos en función de los factores de riesgo de la paciente, comorbilidades previas o concomitantes y criterio del facultativo.

Los datos demográficos, antecedentes personales, familiares, obstétricos, datos de la gestación actual y analíticos fueron recogidos de la historia clínica de la paciente.

El diagnóstico y clasificación de la PE se estableció con arreglo a los criterios de The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); **Error! Marcador no definido.**

Variables registradas

Las variables registradas constan en la Tabla 4.

Tabla 4. Variables registradas.

Datos generales	<ul style="list-style-type: none"> • Edad
Datos antropométricos	<ul style="list-style-type: none"> • Talla • Peso • IMC
Antecedentes personales	<ul style="list-style-type: none"> • HTA • DM • IMC • Alteración del IMC (sobrepeso/obesidad) • Patología autoinmune
Antecedentes obstétricos	<ul style="list-style-type: none"> • Número de gestaciones previas • Abortos previos • PE previa
Antecedentes familiares	<ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia
Curso de la gestación actual	<ul style="list-style-type: none"> • Técnicas de reproducción asistida • Semana de parto • Tipo de parto • Embarazo múltiple • Alteraciones analíticas durante el 3º trimestre de gestación: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Trombopenia ✓ Deterioro de función renal ✓ Alteración de pruebas de función hepática ✓ Desarrollo de proteinuria

	<ul style="list-style-type: none"> • Signos y síntomas de PE <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cefalea ✓ Epigastralgia ✓ Fotopsias ✓ Acúfenos ✓ Edemas • Dosis de antiagregación • Desarrollo de PE • Semana de diagnóstico de PE 	
Datos del feto	<ul style="list-style-type: none"> • Peso al nacer • CIR 	
Complicaciones maternas	<ul style="list-style-type: none"> • PE (temprana/tardía) • Gravedad PE (leve/grave) • Eclampsia • HELLP • Hemorragia • DPPNI • RPM • Diabetes gestacional • Edema pulmonar 	
Datos analíticos	Bioquímica sanguínea	<ul style="list-style-type: none"> • Función renal (urea, creatinina, filtrado glomerular)
		<ul style="list-style-type: none"> • Función hepática (bilirrubina, GPT, GOT, GGT, FA)
	Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos, hemoglobina, plaquetas
	Orina	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria mg

CIR: retraso del crecimiento intrauterino, DM: diabetes mellitus, DPPNI: desprendimiento prematuro de membrana normalmente inserta, FA: fosfatasa alcalina, GGT: gamma-glutamil transferasa, GOT: aspartato aminotransferasa, GPT: alanina aminotransferasa, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, mg: miligramos, PE: preeclampsia, RPM: rotura prematura de membrana.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describen como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico (RIC), según la distribución se ajuste o no a la normalidad y las variables categóricas como número y porcentaje. La comparación de proporciones se llevó a cabo mediante la prueba de chi cuadrado o en su caso mediante el test exacto de Fisher. Para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student o en su caso la prueba de Mann-Whitney. La posible diferencia en el momento de presentación de la PE entre ambas dosis de antiagregación se evaluó mediante análisis de supervivencia utilizando la técnica de Kaplan-Meier. Al objeto de determinar la diferencia de riesgo en las complicaciones del embarazo y de la madre, entre ambas dosis de antiagregación, se llevó a cabo un análisis de regresión logística univariante no ajustado por posibles factores de confusión. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error $\alpha < 0,05$. Los análisis se hicieron con los programas SPSS versión 20 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.), STATA versión 15 y Graph Pad Prism v.6 (San Diego, CA)

Revisión bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en Pubmed, priorizando artículos de la siguiente tipología: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review and Systematic Review.

Como términos de búsqueda se utilizaron entre otros los siguientes: hypertension preeclampsia, gestational hypertension and preeclampsia, severe preeclampsia, ACOG preeclampsia guidelines, pregnancy preeclampsia, prevention preeclampsia, preeclampsia pathophysiology, postpartum preeclampsia, factors preeclampsia, preeclampsia risk factor, prevention preeclampsia aspirin, prevention of preeclampsia with aspirin, preeclampsia aspirin treatment, aspirin preeclampsia.

RESULTADOS

Descripción general de la población

Se evaluó la historia clínica de 262 pacientes con elevado riesgo de PE. Según la dosis de antiagregación que habían recibido la cohorte se dividió en dos grupos. El primero compuesto de 227 mujeres había recibido una dosis de 100 mg/24h y el segundo integrado por 35 mujeres había recibido una dosis de 150 mg/24h. El primero de los grupos inició el tratamiento antiagregante a las $14,8 \pm 5,7$ semanas y el segundo a las $12,0 \pm 2,5$ semanas. No se observaron diferencias significativas en la edad de pacientes entre ambos grupos ($p=0,919$). Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en los FRCV (IMC, HTA, DM y ERC), ni en los antecedentes familiares de PE. Se observó mayor incidencia de enfermedad autoinmune en el grupo con tratamiento de 150 mg/24h que en el grupo con tratamiento de 100 mg/24h (17,1% vs. 2,6%, $p= 0,002$) (Tabla 5).

Tabla 5. Factores antropométricos, factores de riesgo cardiovascular, y antecedentes personales.

	100 mg (n=227)	150 mg (n=35)	P
Edad (años)			0,919
<30 n (%)	27 (11,9%)	5 (14,3%)	
30-39 n (%)	152 (67,0%)	23 (65,7%)	
≥40 años n (%)	48 (21,1%)	7 (20,0%)	
IMC (Kg/m ²)	30,6 ± 6,6	33,0 ± 7,0	0,052
Alteraciones IMC n (%)	188 (82,8%)	31 (88,6%)	0,472
Sobrepeso	70 (30,8%)	8 (22,9%)	
Obesidad	118 (52,0%)	23 (65,7%)	
HTA n (%)	80 (35,2%)	13 (37,1%)	0,851
DM n (%)	2 (9,9%)	2 (5,7%)	0,088
ERC n (%)	10 (4,4%)	4 (11,4%)	0,100
Enfermedad autoinmune n (%)	6 (2,6%)	6 (17,1%)	0,002
AF de PE n (%)	13 (5,7%)	4 (11,4%)	0,258

AF: Antecedente familiar, DM: diabetes mellitus, ERC: Enfermedad renal crónica, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, Kg: kilogramos, m: metros, mg: miligramos, n: número, PE: preeclampsia.

Antecedentes obstétricos

Entre los antecedentes obstétricos de ambos grupos de tratamiento antiagregante, no se observaron diferencias significativas en el número de gestaciones previas, abortos previos, PE en gestaciones anteriores o DM gestacional (Tabla 6).

Tabla 6. Antecedentes obstétricos.

	100 mg (n=227)	150 mg (n=35)	P
nº de gestaciones previas n (%)			0,057
Primíparas	40 (17,6%)	6 (17,1%)	
Una gestación	77 (33,9%)	6 (17,1%)	
Dos o más gestaciones	110 (48,5%)	18 (51,4%)	
Abortos previos n (%)	84 (37,0%)	16 (45,7%)	0,353
Preeclampsia previa n (%)	81 (35,7%)	9 (25,7%)	0,339
Diabetes gestacional n (%)	---	---	---

mg: miligramos, nº: número

Datos gestación actual

En lo que se refiere a la gestación analizada, no se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con 100mg/24h y el grupo tratado con 150 mg/24h, en el uso de técnicas de reproducción asistida, embarazo múltiple, finalización del parto mediante cesárea, semana del parto o la existencia de parto prematuro. Por el contrario, el grupo tratado con 150 mg/24h, inició el tratamiento antiagregante casi 5 semanas antes que el tratado con dosis de 100 mg/24h ($12,0 \pm 2,5$ vs. $14,8 \pm 5,7$, semana gestacional; $p < 0,001$).

Tabla 7. Datos de la gestación actual.

	100 mg (n=227)	150 mg (n=35)	p
Técnicas reproducción asistida n (%)	29 (12,8%)	7 (20,0%)	0,248
Embarazo múltiple n (%)	4 (1,8%)	3 (8,6%)	0,053
Semana inicio antiagregación Md ± DE	14,8 ± 5,7	12,0 ± 2,5	<0,001
Cesárea n (%)	77 (33,9%)	11 (31,4%)	1,00
Semana de parto	38,03 ± 3,3	37,9 ± 1,9	0,794
Parto prematuro	10 (4,4%)	2 (5,7%)	0,650

DE: desviación estándar, Md: media, mg: miligramos

Datos del recién nacido

Los recién nacidos de madres que recibieron 150 mg/24 de tratamiento antiagregante tenían un peso casi un 30% inferior al de madres que recibieron un tratamiento de 100 mg/24h (2325,0 ± 601,0 vs 3291,9 ± 493,3 gr., p= 0,016). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de CIR entre ambos grupos (Tabla 8).

Tabla 8. Datos del recién nacido.

	100 mg (n=227)	150 mg (n=35)	p
Peso del recién nacido (g) Md ± DE	3291,9 ± 493,3	2325,0 ± 601,0	0,016
CIR n (%)	7 (3,1%)	2 (5,7%)	0,299

DE desviación estándar, CIR: retraso crecimiento intrauterino, g: gramos, Md: media

Complicaciones maternas

Entre las complicaciones maternas, durante la gestación, tan sólo se observaron diferencias significativas en el número de abortos entre ambos grupos 0,9% en el grupo de 100 mg/24h vs. 8,57% en el grupo de 150 mg/24h, p=0,017. Un total de 68 mujeres desarrollaron PE (57 en el grupo de 100 mg/24h y 11 en el grupo de 150 mg/24h, aunque no se observaron diferencias significativas ni en el número de casos, ni en el

momento de su aparición ni en función de la severidad de la PE. Ninguno de los casos de PE evolucionó a eclampsia y tan sólo se produjeron 3 casos de síndrome de HELLP. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la aparición de sintomatología propia de la PE severa (cefalea, epigastralgia, fotopsias o edema pulmonar, trombopenia, alteración de pruebas de función hepática o deterioro de la función renal) (Tabla 9).

Tabla 9. Complicaciones durante la gestación.

	100 mg (n=227)	150 mg (n=35)	p
Complicaciones embarazo n (%)			
Rotura prematura de membrana	31 (13,7%)	4 (11,4)	0,786
DPPNI	1 (0,4%)	---	
Aborto	2 (0,9%)	3 (8,57%)	0,017
Complicaciones maternas n (%)			
Preeclampsia	57 (25,1%)	11 (31,4%)	0,397
Momento aparición de preeclampsia			
Precoz	8 (14,0%)	1 (9,1%)	
Tardía	49 (86%)	9 (81,8%)	
Severidad preeclampsia			
Leve			
Grave			
Eclampsia	---	---	
Síndrome de HELLP	2 (0,9%)	1 (2,9%)	0,330
Hemorragia	7 (3,1%)	----	---
Diabetes gestacional	---	---	
Signos y síntomas n (%)			
Cefalea	28 (12,3%)	3 (8,6%)	0,777
Epigastralgia	6 (2,6%)	---	---
Fotopsias	7 (3,1%)	1 (2,9%)	1,000
Edema pulmonar	---	---	---
Alteraciones analíticas n (%)			
Proteinuria	76 (33,5%)	11 (31,4%)	1,000
Trombopenia	3 (1,3%)	---	----
Alteración pruebas función hepática	9 (4,0%)	1 (2,9%)	1,000
Deterioro función renal	---	---	---

DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, mg :miligramos,

Asociación entre factores de riesgo y desarrollo de PE y su gravedad

El análisis de regresión logística univariante no reflejó asociación alguna entre los distintos factores de riesgo y el desarrollo de PE en ninguno de los grupos de tratamiento antiagregante (Tabla 10). Tampoco se observó asociación significativa entre factores de riesgo y gravedad de la PE en ninguno de los grupos de antiagregación (Tabla 11).

Tabla 10. Asociación entre factores de riesgo y desarrollo de PE según dosis de antiagregación

	100 mg (n=227)		150 mg (n=35)	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Antecedentes PE previa	1,50 (0,80-2,77)	0,202	5,28 (0,96-28,90)	0,055
ERC	---	---	2,22 (0,27-18,36)	0,459
DM (pregestacional)	2,98 (0,18-47,47)	0,442	---	---
Embarazo TRA	1,67(0,73-3,84)	0,228	2,38 (0,39-14,38)	0,347
Edad > 40 años	1,14(0,83-1,57)	0,424	2,96(0,15-56,86)	0,472
IMC > 35 Kg/m ² al inicio del embarazo	0,96(0,80-1,15)	0,641	1,10(0,76-1,58)	0,625
AF (madre/hermanas) de PE	0,52(0,11-2,42)	0,403	---	---
Embarazo múltiple	3,02(0,42-21,94)	0,275	---	---

AF: antecedentes familiares, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, IMC: índice de masa corporal, Kg: kilogramo, m: metro, PE: preeclampsia, TRA: Técnicas de reproducción asistida

Tabla 11. Asociación entre factores de riesgo y desarrollo de PE grave según dosis de antiagregación

	100 mg (n=24)		150 mg (n=3)	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Antecedentes PE previa	1,75 (0,60-5,10)	0,305	3,33 (0,20-50,5.)	0,398
Enfermedad renal crónica DM (pregestacional)	---	---	3,50 (0,15-84,69)	0,441
Embarazo por TRA	0,90 (0,22-3,62)	0,882	14,0 (0,58-338,8)	0,105
Edad > 40 años	0,16 (0,87-2,78)	0,133	---	---
IMC > 35 Kg/m ² al inicio del embarazo	0,57 (0,30-1,11)	0,101	---	---
AF (madre/hermanas) de PE	---	---	---	---
Embarazo múltiple	---	---	---	---

AF: antecedentes familiares, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, IMC: índice de masa corporal, Kg: kilogramo, m: metro, PE: preeclampsia, TRA: Técnicas de reproducción asistida

Asociación eventos adversos durante el embarazo y dosis de antiagregación

El análisis de regresión logística univariante no ajustado a posibles factores de confusión, reflejó que un tratamiento con 150 mg/24h en lugar de 100 mg/24h estuvo asociado a un riesgo de aborto casi 11 veces superior. No se observó significación estadística en el resto de complicaciones del embarazo o maternas en función de la dosis de antiagregación utilizada (Tabla 12).

Tabla 12. Asociación eventos adversos durante el embarazo y dosis de antiagregación

	OR (IC 95%)	p
Complicaciones embarazo n (%)		
Rotura prematura de membrana	0,93 (0,30-2,83)	0,894
DPPNI	---	---
Aborto	10,89 (1,75-67,75)	0,010
Complicaciones maternas n (%)		
Preeclampsia	1,47 (0,67-3,23)	0,332
Momento aparición de preeclampsia	1,37 (0,63-2,97)	0,429
Severidad preeclampsia	0,52 (0,12-2,15)	0,363
Eclampsia	---	---
Síndrome de HELLP	3,72 (0,33-42,24)	0,290
Hemorragia	---	---
Diabetes gestacional	---	---
Signos y síntomas n (%)		
Cefalea	0,75 (0,22-2,64)	0,659
Epigastralgia	---	---
Fotopsias	1,03 (0,112-8,69)	0,976
Edema pulmonar	---	---
Alteraciones analíticas n (%)		
Proteinuria	1,08 (0,49,2,37)	0,851
Trombopenia	---	---
Alteración pruebas función hepática	0,80 (0,10-6,54)	0,835
Deterioro función renal	---	---

DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, IC: intervalo de confianza, OR: odds ratio.

Evolución del momento de presentación de la PE en función de la dosis de antiagregación recibida

El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier, no demostró diferencias en el momento de aparición de la PE y la dosis de antiagregación (Figura 2).

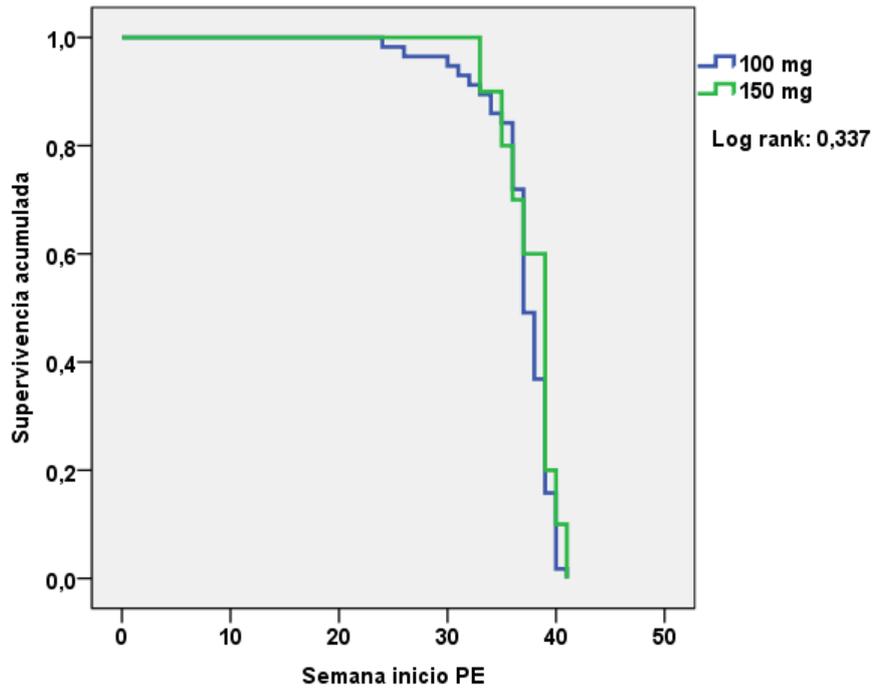


Figura 2. Evolución del momento de presentación de la PE en función de la dosis de antiagregación recibida.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que la incidencia de PE en ambos grupos de profilaxis con antiagregante fue similar. En el grupo de dosis de 100mg/día de AAS, la incidencia de PE fue de un 25,1%, siendo la incidencia de PE en el grupo que recibió la dosis de 150mg/día de AAS ligeramente superior, un 31,4%, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo ($p=0,397$). Por lo tanto, los hallazgos de este estudio indican que no existe diferencia respecto al desarrollo de PE al comparar los dos grupos que han recibido una dosis distinta de antiagregante como profilaxis.

La capacidad de la terapia con antiagregantes (fundamentalmente AAS) en dosis bajas para prevenir la PE es controvertida. Diversos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han analizado el efecto del tratamiento antiagregante en la prevención de la PE en mujeres de alto riesgo, aunque diferencias metodológicas en el análisis de factores de riesgo, dosis de tratamiento antiagregante y momento de inicio de este, han dado lugar a resultados dispares. Así, Las revisiones de Villa et al⁵⁵, Diguisto et al⁵⁶, Muldoon et al⁵⁷, Odibo et al⁵⁸, Lippert et al⁵⁹, Shen et al⁶⁰, y Lin et al⁶¹ consideran que el uso profiláctico de antiagregación con AAS, en mujeres de alto riesgo de PE, carece de efectos preventivos. Por el contrario, otras revisiones sistemáticas como las Ayala et al⁶¹, Wright et al⁶², Rolnik et al⁶³, Gu et al⁶⁴ y Huai et al⁶⁵ coinciden en el efecto beneficioso del uso de la antiagregación para la prevención de la PE. Igualmente, los resultados de metanálisis sobre el efecto preventivo del tratamiento antiagregante como prevención de la PE, también dan lugar a resultados contradictorios. Así, Askie et al⁶⁶, y Bujold et al⁶⁷ concluyen que el uso de agentes antiplaquetarios durante el embarazo se asocia con reducciones moderadas en el riesgo relativo de PE. Por el contrario, otros metanálisis como el de Van Dooorn et al⁶⁸, descartan el carácter preventivo para dosis < 100 mg/24h o el de Ruano et al⁶⁹ que concluyen que dosis bajas de antiagregación no implican menor riesgo de PE en mujeres de bajo riesgo, aunque para mujeres de alto riesgo puede suponer un pequeño efecto beneficioso.

Un aspecto controvertido en el uso de antiagregación como prevención de la PE, es la dosis recomendada de antiagregación y el momento de inicio óptimo de la profilaxis en mujeres con alto riesgo de PE. El ACOG, recomienda una dosis baja de 81 gr/día, e iniciarla entre las semanas 12 y 28 de gestación (óptimamente antes de las 16 semanas) y continuarla hasta el parto. En función de la naturaleza de los factores de riesgo, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), recomienda una dosis de 75-100 mg/d) al acostarse antes de las 16 semanas de gestación y, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP), recomienda dosis entre 100 -162 al acostarse antes de las 16 semanas de gestación. Por su parte, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), también recomienda la administración de bajas dosis de antiagregante (40-160 mg/día) con inicio de la profilaxis antes de la semana 16 de gestación.

En nuestro trabajo, cuya principal debilidad es su carácter retrospectivo, no hemos encontrado una relación dosis-respuesta en el uso de antiagregantes como terapia preventiva del desarrollo de PE en mujeres con riesgo elevado de PE. Tampoco hemos detectado efecto de las dosis en la anticipación o gravedad de la PE. Algunas de las diferencias significativas entre el grupo tratado con 100 mg y el grupo tratado con 150 mg, como la mayor incidencia de abortos, no encuentran respaldo en la literatura analizada y podría ser resultado de los antecedentes de las pacientes (la mayoría de los abortos se produjeron en mujeres con antecedentes de abortos previos). Igualmente, el menor peso de los recién nacidos en el grupo tratado con 150 mg, se justifica por la anticipación del parto entre las mujeres que desarrollaron PE. Por otra parte, se ha valorado el riesgo-beneficio entre el uso de la antiagregación y el riesgo de hemorragia, principalmente en partos vaginales⁷⁰. En el presente estudio no hemos encontrado asociación entre la dosis recibida y el riesgo de hemorragia. A pesar de no haber encontrado en el presente estudio relación entre el uso de antiagregación como terapia preventiva, consideramos que deben observarse las recomendaciones de guías internacionales vigentes **Error! Marcador no definido.**^{71,72}, y administrarse bajas dosis de antiagregación en mujeres con moderado o alto riesgo de desarrollo de PE, e iniciar el tratamiento antes de la semana 16 de gestación.

CONCLUSIONES

Con arreglo a los resultados del presente estudio, y circunscrito al mismo:

- El uso de antiagregación como terapia preventiva en mujeres con alto riesgo de PE, a dosis de 150 mg/día vs. 100 mg/día, no se asocia al riesgo de desarrollo de PE, ni a la gravedad o momento de aparición de esta.
- El uso de antiagregación como terapia preventiva en mujeres de alto riesgo, a dosis de 150 mg/día vs. 100 mg/día, no se asocia al riesgo de rotura prematura de membrana, DPPNI o riesgo de hemorragia, aunque multiplica por 11 el riesgo de aborto.
- El uso de antiagregación como terapia preventiva en mujeres de alto riesgo, a dosis de 150 mg/día vs. 100 mg/día, no se asocia al riesgo de CIR.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, Hunt SC, Weder AB, Curb D, Mosley TH Jr, Wiste HJ, Turner ST. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens*. 2010 Apr;28(4):826-33. doi: 10.1097/HJH.0b013e328335c29a. PMID: 20087214; PMCID: PMC2980863.
- 2 Paauw ND, Luijken K, Franx A, Verhaar MC, Lely AT. Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: towards screening and prevention. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Feb;130(4):239-46. doi: 10.1042/CS20150567. PMID: 26769659.
- 3 Scantlebury DC, Hayes SN. How does preeclampsia predispose to future cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep*. 2014 Sep;16(9):472. doi: 10.1007/s11906-014-0472-6. PMID: 25097110..
- 4 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007 Nov 10;335(7627):974. doi: 10.1136/bmj.39335.385301.BE. Epub 2007 Nov 1. PMID: 17975258; PMCID: PMC2072042.
- 5 ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.
- 6 Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891. PMID: 32443079.
- 7 Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Aug;66(8):497-506. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182331028. PMID: 22018452.
- 8 Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.019. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23973398.
- 9 von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8. doi: 10.1081/PRG-120021060. PMID: 12908998.
- 10 Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1066-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9. PMID: 16581405.
- 11 ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.
- 12 Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada García G. Análisis de la morbimortalidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos gineco-obstétrica [Analysis of maternal morbidity and mortality among patients admitted to Obstetric Intensive Care with severe preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome]. *Med Intensiva*. 2011 Nov;35(8):478-83. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2011.05.011. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21703718..
- 13 Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008 Aug;2(4):249-59. doi: 10.1177/1753944708094227. PMID: 19124425; PMCID: PMC2674507.
- 14 Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986 Sep;93(9):898-908. doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb08006.x. PMID: 3768285.

15 Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension*. 2013 Oct;62(4):666-73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00588. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23897068; PMCID: PMC3856636..

16 Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230.

17 Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr*. 2016 Mar-Apr;27(2):71-8. doi: 10.5830/CVJA-2016-009. PMID: 27213853; PMCID: PMC4928171.

18 LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):982-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108837. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18259004; PMCID: PMC2782443.

19 Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu*. 1972;1:177-91. PMID: 4669123.

20 Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A; Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(2):81-89. doi: 10.1159/000477903. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28719896.

21 Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014 Apr;38(3):139-45. doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.005. PMID: 24836825; PMCID: PMC4040272.

22 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838. PMID: 26735990.

23 Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaidis KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):390-391. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283.

24 Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1408-12. doi: 10.1016/0002-9378(91)90379-6. PMID: 1957870.

25 Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten P, Klebanoff M, Thom E, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, McNellis D, Roberts J. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):946-51. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70194-2. PMID: 9790376.

26 Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine-Units. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar;186(3):422-6. doi: 10.1067/mob.2002.120280. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul;189(1):244. PMID: 11904601.

-
- 27 Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Aug;163(2):453-9. doi: 10.1016/0002-9378(90)91175-c. PMID: 2386131.
- 28 Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology*. 1999 Sep;10(5):518-22. PMID: 10468424.
- 29 Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):341-354. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7. Epub 2021 May 27. PMID: 34051884.
- 30 Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230.
- 31 Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0. Epub 2005 Mar 2. PMID: 15743856; PMCID: PMC554027.
- 32 Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Jul;17(7):567-73. doi: 10.1111/jch.12541. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25833349; PMCID: PMC8031490.
- 33 Rahnemaee FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Mar;59(2):173-182. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002. PMID: 32127134.
- 34 Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet*. 1985 Apr 13;1(8433):840-2. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92207-x. PMID: 2858710.
- 35 Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Jun 1;152(3):335-40. doi: 10.1016/s0002-9378(85)80223-4. PMID: 3923838.
- 36 Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*. 2017 Nov;77(17):1819-1831. doi: 10.1007/s40265-017-0823-0. PMID: 29039130; PMCID: PMC5681618.
- 37 Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Mar;218(3):287-293.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29138036.
- 38 Huai J, Lin L, Juan J, Chen J, Li B, Zhu Y, Yu M, Yang H. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 May;23(5):1060-1067. doi: 10.1111/jch.14149. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400389; PMCID: PMC8678830.
- 39 Lin L, Huai J, Li B, Zhu Y, Juan J, Zhang M, Cui S, Zhao X, Ma Y, Zhao Y, Mi Y, Ding H, Chen D, Zhang W, Qi H, Li X, Li G, Chen J, Zhang H, Yu M, Sun X, Yang H. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):251.e1-251.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.004. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34389292.
- 40 Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, Lokangaka A, Tshetu A, Bose CL, Mwapule A, Mwenechanya M, Chomba E, Carlo WA, Chicuy J, Figueroa L, Garcés A, Krebs NF, Jessani S, Zehra F, Saleem S, Goldenberg RL, Kurhe K, Das P, Patel A, Hibberd PL, Achieng E, Nyongesa P, Esamai F, Liechty EA, Goco N, Hemingway-Foday J, Moore J, Nolen TL, McClure EM, Koso-Thomas M,

Miodovnik M, Silver R, Derman RJ; ASPIRIN Study Group. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):285-293. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32973-3. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):e53. PMID: 31982074; PMCID: PMC7168353.

41 Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jun;220(6):580.e1-580.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.034. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797761.

42 Shen L, Martinez-Portilla RJ, Rolnik DL, Poon LC. ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Oct;58(4):546-552. doi: 10.1002/uog.23668. Epub 2021 Sep 6. PMID: 33998099.

43 Tapp S, Guerby P, Girard M, Roberge S, Côté S, Ferreira E, Leclair G, Bujold E. A Pilot Randomized Trial Comparing the Effects of 80 versus 160 mg of Aspirin on Midtrimester Uterine Artery Pulsatility Index in Women with a History of Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020 Dec;42(12):1498-1504. doi: 10.1016/j.jogc.2020.05.013. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32912725.

44 Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun;101(6):1319-32. doi: 10.1016/s0029-7844(03)00169-8. PMID: 12798543.

45 Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 May;218(5):483-489. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.238. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29305829.

46 Loussert L, Vidal F, Parant O, Hamdi SM, Vayssiere C, Guerby P. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2020 Apr;40(5):519-527. doi: 10.1002/pd.5645. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31955436.

47 FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Mar;144(3):325-329. doi: 10.1002/ijgo.12741. PMID: 30710362.

48 FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Mar;144(3):325-329. doi: 10.1002/ijgo.12741. PMID: 30710362.

49 Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet*. 1976 Jun 26;1(7974):1373-5. doi: 10.1016/s0140-6736(76)93025-7. PMID: 59014.

50 Klebanoff MA, Berendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology*. 1988 Mar;37(3):249-55. doi: 10.1002/tera.1420370310. PMID: 3368878.

51 Nørgård B, Puhó E, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Mar;192(3):922-3. doi: 10.1016/j.ajog.2004.10.598. PMID: 15746692.

52 Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, Paul RH, Romero R, Witter F, Rosen M, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 1993 Oct 21;329(17):1213-8. doi: 10.1056/NEJM199310213291701. PMID: 8413387.

53 Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, Ayers S, Hennis A, Grant A, Duley L, Collins R. Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the

prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Mar;105(3):286-92. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10088.x. PMID: 9532988.

54 Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 30;2019(10): PMID: 17443552.

55 Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen AK, Hämäläinen E, Vainio M, Taipale P, Laivuori H; PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013 Jan;120(1):64-74. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23126307.

56 Diguisto C, Le Gouge A, Marchand MS, Megier P, Ville Y, Haddad G, Winer N, Arthuis C, Doret M, Debarge VH, Flandrin A, Delmas HL, Gallot D, Mares P, Vayssiere C, Sentilhes L, Cheve MT, Paumier A, Durin L, Schaub B, Equy V, Giraudeau B, Perrotin F; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2022 Oct 19;17(10):e0275129. doi: 10.1371/journal.pone.0275129. PMID: 36260615; PMCID: PMC9581352.

57 Muldoon KA, McLean C, El-Chaár D, Corsi DJ, Rybak N, Dagvadorj A, Guo Y, Rennicks White R, Dingwall-Harvey ALJ, Gaudet LM, Walker MC, Wen SW; FACT Collaborating Group. Persisting risk factors for preeclampsia among high-risk pregnancies already using prophylactic aspirin: a multi-country retrospective investigation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2200879. doi: 10.1080/14767058.2023.2200879. PMID: 37073421.

58 Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, Tuuli MG. Early prediction and aspirin for prevention of pre-eclampsia (EPAPP) study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Oct;46(4):414-8. doi: 10.1002/uog.14889. Epub 2015 Aug 31. PMID: 25914193.

59 Lippert TH, Mück AO. Ist mit niedrigdosierter Aspirinbehandlung eine Prophylaxe der Prä-eclampsie möglich? Kritische Betrachtung der vorliegenden Studien [-Is prevention of pre-eclampsia with low dosage aspirin possible? Critical assessment of available studies-]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1996 Feb;56(2):88-92. German. doi: 10.1055/s-2007-1022248. PMID: 8647365.

60 Shen L, Martinez-Portilla RJ, Rolnik DL, Poon LC. ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Oct;58(4):546-552. doi: 10.1002/uog.23668. Epub 2021 Sep 6. PMID: 33998099.

61 Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013 Mar;30(1-2):260-79. doi: 10.3109/07420528.2012.717455. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23004922.

62 Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):580.e1-580.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.034. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797761.

63 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. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28657417.

64 Gu W, Lin J, Hou YY, Lin N, Song MF, Zeng WJ, Shang J, Huang HF. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai,

China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 May;248:156-163. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.03.038. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32217429.

65 Huai J, Lin L, Juan J, Chen J, Li B, Zhu Y, Yu M, Yang H. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021 May;23(5):1060-1067. doi: 10.1111/jch.14149. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400389; PMCID: PMC8678830.

66 Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007 May 26;369(9575):1791-1798. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0. PMID: 17512048.

67 Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-414. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a. PMID: 20664402.

68 Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, Hoppe KK. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Mar 9;16(3):e0247782. doi: 10.1371/journal.pone.0247782. PMID: 33690642; PMCID: PMC7943022.

69 Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -- a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics (Sao Paulo).* 2005 Oct;60(5):407-14. doi: 10.1590/s1807-59322005000500010. Epub 2005 Oct 24. PMID: 16254678.

70 Hastie R, Tong S, Wikström AK, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jan;224(1):95.e1-95.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.023. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32687818.

71 Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406.

72 Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406.