

ARTÍCULO DE REVISIÓN

1. Médico, Complejo Hospitalario Dr. AAM Caja de Seguro Social, Investigador distinguido del Sistema Nacional de Investigación – SENACYT, Panamá

Conflicto de interés: Ninguno

Financiamiento: Propio del autor

Recibido: 3 octubre 2022

Aceptado: 19 octubre 2022

Publicación en línea: 7 diciembre 2022

Autor corresponsal:

Paulino Vigil-De Gracia

☎ 50766143240

✉ pvigild@hotmail.com

Citar como: Vigil-De Gracia P. Evidencias del ácido acetilsalicílico (aspirina) en la prevención de la preeclampsia: revisión narrativa. Rev peru ginecol obstet. 2022;68(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2453>

Evidencias del ácido acetilsalicílico (aspirina) en la prevención de la preeclampsia: revisión narrativa

Evidence for acetylsalicylic acid (aspirin) in the prevention of preeclampsia: a narrative review

Paulino Vigil-De Gracia¹

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2453>

RESUMEN

Objetivo. Describir los métodos usados para predecir preeclampsia y cómo prevenirla usando ácido acetilsalicílico (aspirina) a dosis bajas de acuerdo con las recomendaciones de las principales organizaciones de ginecología y obstetricia. **Metodología.** Se realizaron búsquedas en PubMed y Cochrane Library desde el 1 de enero de 2020 al 1 de mayo de 2022, con los términos “pre-eclampsia”, “trastornos hipertensivos en el embarazo” e “hipertensión y embarazo”. Nos enfocamos en los análisis y recomendaciones de las más reconocidas organizaciones internacionales de ginecología y obstetricia, independiente del idioma original. **Resultados.** Para la predicción de preeclampsia se usan dos estrategias que pretenden encontrar la población con más riesgo basada en: 1) hallazgos clínicos de riesgo por condiciones antes del embarazo o propias del embarazo, y 2) un algoritmo de múltiples factores que incluye hallazgos clínicos, presión arterial, biomarcador y Doppler de arteria uterina. Usando ambas estrategias se encuentra efectividad variable de la aspirina en prevenir la preeclampsia. Se considera las dosis más efectivas entre 50 y 150 mg, siendo 81 mg la más recomendada en la actualidad. La dosis de 150 mg por día ha mostrado efectividad en la preeclampsia lejos del término; sin embargo, se considera que tiene más efectos secundarios. **Conclusiones.** Las más prestigiosas y reconocidas organizaciones de ginecología y obstetricia y de salud recomiendan aspirina a dosis bajas para prevenir la preeclampsia, preferiblemente al iniciar el segundo trimestre de gestación y mantenerla hasta las 36 a 37 semanas. **Palabras clave.** Preeclampsia, prevención, predicción, Doppler, Aspirina

ABSTRACT

Objective: To describe the methods used to predict preeclampsia and how to prevent it using low-dose acetylsalicylic acid (aspirin) according to the recommendations of the main obstetrics and gynecology organizations. **Methodology:** We searched PubMed and Cochrane Library from January 1, 2020, to May 1, 2022, using the terms “pre-eclampsia”, “hypertensive disorders in pregnancy” and “hypertension and pregnancy”. We focused on the analyses and recommendations from the most recognized international obstetrics and gynecology organizations, independent of the original language. **Results:** For the prediction of preeclampsia, two strategies are used that aim to find the population at highest risk based on: 1) clinical findings of risk for pre-pregnancy or pregnancy conditions, and 2) a multi-factor algorithm that includes clinical findings, blood pressure, biomarker and uterine artery Doppler. Using both strategies, variable effectiveness of aspirin in preventing preeclampsia is found. The most effective dose range between 50-150 mg, with 81 mg being the most recommended at present. The dose of 150 mg per day has shown effectiveness in preeclampsia far from term; however, it is considered to have more side effects. **Conclusions:** The most prestigious and recognized obstetrics and gynecology and health organizations recommend low-dose aspirin to prevent preeclampsia, preferably at the beginning of the second trimester of pregnancy and maintained until 36-37 weeks. **Key words:** Pre-eclampsia, prevention, prediction, Doppler effect, Aspirin

INTRODUCCIÓN

No se puede hacer prevención ni generar la mejor estrategia para evitar las complicaciones de una enfermedad, si no conocemos su causa. Existen múltiples observaciones y pocas investigaciones por más de dos siglos que no han ayudado a conocer la causa de la preeclampsia⁽¹⁾. En las tres últimas décadas se ha avanzado la investigación sobre esta patología, pero aún falta mucho por conocer⁽²⁾. Hoy día conocemos que la



preeclampsia se inicia con la invasión inadecuada del trofoblasto a las arteriolas espirales; luego se presenta un desbalance en la producción de factores angiogénicos y antiangiogénicos y, finalmente, en un tiempo posterior se producen los síntomas o manifestaciones conocidas de la preeclampsia⁽³⁾.

En las últimas décadas se ha avanzado en los estudios sobre cómo prevenir la preeclampsia, sin lograr precisarla, a pesar de existir algunos algoritmos⁽⁴⁾. Para el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), la predicción de la preeclampsia consiste en hacer una buena historia clínica buscando factores de riesgo⁽⁵⁾.

El éxito en la prevención de la preeclampsia debería basarse en su predicción y centrarse en el grupo con mayor posibilidad de presentarla. El conocimiento del desbalance entre tromboxano A2 y la prostaciclina llevó a los clínicos a usar el ácido acetilsalicílico como fármaco para prevenir la preeclampsia⁽⁶⁾. Al ser un fármaco de uso oral con pocos efectos adversos y de bajo costo se lo ha usado cuando existen factores de riesgo clínicos y algoritmos de múltiples factores asociados a la preeclampsia.

Revisaremos la evidencia existente y las recomendaciones de las principales organizaciones de ginecología y obstetricia sobre el empleo de la aspirina para prevenir la preeclampsia.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa sobre la prevención de la preeclampsia mediante búsquedas en PubMed y Cochrane Library desde el 1 de enero de 2020 al 1 de mayo de 2022, con los términos “pre-eclampsia”, “trastornos hipertensivos en el embarazo” e “hipertensión y embarazo”. Se llevó a cabo una referencia cruzada con los términos “fisiopatología”, “predicción”, “prevención”, “aspirina”. También se buscó guías de sociedades internacionales y colegios de especialidades clínicas publicadas luego del 2015. La búsqueda incluyó todos los idiomas.

PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

En la actualidad no existen pruebas que se puedan usar en el primer o segundo trimestre del embarazo para predecir la hipertensión asociada al embarazo^(5,7). A pesar de ello, al presen-

te hay dos condiciones o estrategias que son utilizadas en la práctica clínica como criterios para determinar el riesgo para desarrollar preeclampsia. Una se centra en detectar los factores de riesgo clínico (previos al embarazo o propios del embarazo) obtenidos con un buen interrogatorio en el primer control prenatal, y la otra estrategia consiste en un algoritmo basado en varios factores: hallazgos clínicos de riesgo, presión arterial media, índice de pulsatilidad de la arteria uterina determinado por Doppler en el primer trimestre y factor de crecimiento placentario (FCP) determinado en suero sanguíneo al final del primer trimestre.

Los factores de riesgo hallados con la historia clínica son divididos en riesgo alto y moderado^(5,8,9). El alto riesgo incluye la hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes, alteración en el Doppler de la arteria uterina, historia previa de preeclampsia, historia de muerte fetal o neonatal asociada a la preeclampsia. El riesgo moderado comprende el primer embarazo, historia familiar de preeclampsia, embarazo múltiple, edad mayor a 40 años (tabla 1).

Usando los factores de riesgo recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁸⁾, que son similares a los de ACOG (5,9), O’Gorman y col.⁽¹⁰⁾ mostraron que se detecta el 94% de los casos de preeclampsia en gestaciones menores de 32 semanas, el 90% de casos en menores de 37 semanas y el 89% de las preeclampsias \geq 37 semanas, pero con un 64% de falsos positivos. Observamos que en más del 50% de los casos con esos factores no se desarrolló preeclampsia y esto conlleva a no representar un método adecuado para detectarla.

Por otro lado, usando el tamizaje múltiple (algoritmo) con una prevalencia de 2,9% de preeclampsia se detecta el 75% de casos de pree-

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA.

Riesgo alto	Riesgo moderado
Hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo 1 o 2, embarazo múltiple, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso), alteración del Doppler de arteria uterina, historia de muerte fetal o neonatal asociada a preeclampsia previa	Primer embarazo (nuliparidad), obesidad, historia familiar de preeclampsia, edad mayor a 35 años, periodo intergenésico > 10 años



clampsia lejos de término y 43 a 47% de casos de preeclampsia a término, con un falso positivo de 10%^(11,12). Estos hallazgos son similares a los encontrados con el estudio multicéntrico en el que se usó dicho algoritmo para recomendar la aspirina en la prevención de la preeclampsia⁽¹³⁾. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomienda dicho tamizaje en el primer trimestre (11 a 14 semanas)⁽¹²⁾. Podemos mencionar que existen algunas desventajas del tamizaje basado en dicho algoritmo: se necesita un programa computarizado para calcular el riesgo y no es posible hacerlo en todas las consultas y hospitales del mundo. Se requiere inversión económica para hacer el FCP, con ecografistas expertos en estudiar el fenómeno Doppler de la arteria uterina y en equipos de ultrasonido de adecuada calidad. Además, es necesario realizarlo entre las 11 y 14 semanas; luego de esa edad gestacional no se ha probado su utilidad. Por otro lado, a dicha edad gestacional muchas de las pacientes en países de ingreso bajo y mediano *per cápita* no han iniciado el control prenatal o lo están iniciando y se hace imposible hacerle dicho algoritmo.

El ACOG⁽⁹⁾ y la OMS⁽⁸⁾ recomiendan como tamizaje para riesgo de preeclampsia solo la presencia de factores de riesgo obtenidos por la historia clínica y consideran que falta más evidencia o pruebas para recomendar el algoritmo basado en factores clínicos, bioquímicos y biofísicos.

EVIDENCIA USANDO ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA

Por cerca de 40 años se ha estado usando aspirina a dosis bajas para prevenir la preeclampsia, basados en que el ácido acetil salicílico es antiagregante plaquetario e inhibidor de la ciclooxigenasa y por ende tiene propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas. Varias organizaciones de ginecología y obstetricia y de políticas públicas en salud iniciaron esta recomendación hace cerca de una década⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. A pesar de su uso medicamentoso por tantos años, existen dudas sobre su beneficio, las pacientes o población que se benefician, momento de iniciarla y de omitirla, la dosis adecuada, efectos secundarios, otras ventajas más allá de la posible prevención de la preeclampsia.

En la sección anterior se señaló los dos criterios para considerar el riesgo de preeclampsia y

las organizaciones que los respaldan. Las dosis bajas de aspirina oscilan entre 50 y 150 mg por día^(12,14-17). Muchos estudios inician la prevención luego de las 12 semanas y, en su mayoría, antes de las 20 semanas; algunos la comienzan entre las 11 y 32 semanas^(9,17). La mayoría de los estudios continúan la aspirina hasta el término o muy cerca del término del embarazo.

En el año 1998⁽¹⁸⁾ se publicó un gran estudio controlado aleatorio realizado en los EE. UU. que incluía pacientes con factores de riesgo como diabetes, hipertensión crónica, antecedente de preeclampsia y embarazo múltiple. El grupo con tratamiento recibió 60 mg de aspirina. El estudio terminó con 1,254 pacientes en el grupo de aspirina y 1,249 en el grupo placebo y no hubo diferencias significativas en la incidencia de preeclampsia. Estos resultados desalentaron el uso de la aspirina para prevenir la preeclampsia. En 2007, la organización Cochrane⁽¹⁹⁾ hizo una revisión sistemática que incluía 59 estudios (37,560 pacientes) y halló 17% de reducción de preeclampsia (RR = 0,83 [IC95%, 0,77 a 0,89]). En el año 2017⁽²⁰⁾, otro estudio aleatorizado seleccionó a las pacientes en base al riesgo detectado por un algoritmo (múltiples factores) y se administró 150 mg a la hora de acostarse. El estudio mostró disminución de la preeclampsia pretérmino de 4,3% (placebo) a 1,6% (aspirina). Fue el primer gran estudio que halló beneficio con una dosis doble de aspirina a la de investigaciones previas. Posteriormente surgieron nuevas revisiones y recomendaciones sobre el uso de aspirina en la prevención de la preeclampsia.

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU.⁽¹⁷⁾ analizó los resultados de 16 estudios donde se usó aspirina para prevenir la preeclampsia. La población era del alto riesgo y encontraron una reducción de 15% de preeclampsia (0% de heterogeneidad) con un intervalo de confianza al 95% de 5% al 25% (RR = 0,85 [IC95%, 0,75 a 0,95]). En esos análisis, dicho grupo⁽¹⁷⁾ demostró que la aspirina a dosis bajas, además de la preeclampsia redujo los partos prematuros, los pequeños para la edad gestacional / restricción del crecimiento intraútero y la mortalidad perinatal. Se mostró que el efecto no estuvo relacionado con un inicio antes o luego de las 16 semanas de gestación. Además, no encontraron efectos secundarios como hemorragias intracraneales del feto, hemorragias posparto o desprendimiento de la placenta.



Este grupo sugirió usar aspirina a dosis de 81 mg cada día en la población con alto factor de riesgo, desde las 12 semanas de embarazo.

El efecto preventivo disminuye a medida que exista menor riesgo de desarrollar preeclampsia. Se estima que, en una población de riesgo bajo, la posibilidad de desarrollar preeclampsia es cerca de 2% y en este caso el número de pacientes a tratar (NPT) para evitar una preeclampsia es 500. En cambio, en un grupo de riesgo alto de desarrollar preeclampsia, el riesgo es 20% y en este caso el NPT será cerca de 50.

Es estudio ASPRE⁽²⁰⁾ usó 150 mg de aspirina por día y halló disminución de la preeclampsia lejos del término, no en la preeclampsia de término ni en la preeclampsia agregada.

Dar la aspirina hasta las 36 a 37 semanas de gestación parece ser lo más razonable, porque no hay evidencia de prevención de la preeclampsia de término⁽²¹⁾ y por los posibles efectos sobre sangrados al momento del parto o cesárea. De hecho, algunos anestesiólogos evitan la anestesia regional ante el uso actual o muy reciente de aspirina⁽²²⁾.

RECOMENDACIONES DE ORGANIZACIONES DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Las recomendaciones sobre el uso de aspirina para la prevención de preeclampsia de 6 prestigiosas organizaciones o grupos expertos con impacto mundial se observan en la tabla 2.

El Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) en una guía del año 2019 sugiere usar aspirina en dosis de 75 a 150 mg según factores de riesgo, desde las 12 semanas de embarazo hasta el término⁽²³⁾.

Para el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos - ACOG, según publicación del año 2018, se debe iniciar la aspirina a dosis de 81 mg por día según factores de riesgo -con un factor clínico de alto riesgo o dos de moderado riesgo (similar a las guías NICE)- desde las 12 hasta las 28 semanas de gestación y mantenerse hasta el parto.

La Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras recomiendan en su guía del año 2019 iniciar aspirina a dosis de 150 mg en la noche entre las 11 y 14 semanas, basados en el resultado de riesgo obtenido por el tamizaje del primer trimestre que evalúa preeclampsia pretérmino, y se la debe administrar hasta que se interrumpa el embarazo o aparezca preeclampsia o se llegue a las 36 semanas de gestación.

Para la Organización Mundial de la Salud, según recomendaciones del año 2021, se debe dar aspirina a dosis de 75 mg (o dosis cercanas a esta) por día, desde las 12 semanas de embarazo, basado en los factores de riesgo clínicos (similar a NICE y ACOG) y mantenerla hasta que el momento que sugieren las guías de cada país para suspender anticoagulantes en embarazadas.

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) actualizó sus recomendaciones en el año 2021 y sugirieron usar para la prevención de preeclampsia 81 mg de aspirina cada día luego de las 12 semanas de embarazo, en pacientes con alto riesgo según criterios clínicos. Este grupo no señala un tiempo específico hasta cuándo usar la aspirina.

Para la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP), la recomendación de dar aspirina para prevenir preeclampsia tiene dos connotaciones diferentes. Si

TABLA 2. RECOMENDACIONES DE ASOCIACIONES O GRUPOS DE EXPERTOS PARA EL USO ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA.

Organización	Criterio para darla	Dosis / día	Semanas/gestación para inicio	Hasta cuándo
ACOG	Alto riesgo clínico	81 mg	12 a 28 semanas	Hasta la interrupción
FIGO	Tamizaje multivariable	150 mg	11 a 14 semanas	36 semanas de gestación
NICE	Alto riesgo clínico	75-150 mg	Desde 12 semanas	A término
ISSHP	Por tamizaje multivariable o Riesgo clínico	150 mg o 100-162 mg	Antes de las 16 semanas	Hasta las 36 semanas
OMS	Alto riesgo clínico	75 mg	Desde 12 semanas	Según normas anticoagulación/ embarazadas
USPSTF	Alto riesgo clínico	81 mg	Desde 12 semanas	No lo señalan

OMS: Organización Mundial de la Salud; USPSTF: Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU.; FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; ACOG: Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras; ISSHP: Sociedad Internacional para el Estudio de Hipertensión en el Embarazo; NICE: Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido



se usa el algoritmo multivariable y se muestra alto riesgo, se recomienda 150 mg. Si se utiliza los criterios clínicos de riesgo más la presión arterial, se debe dar aspirina a dosis que oscilan entre 100 y 162 mg por día. En ambas situaciones, debe ser iniciada antes de las 16 semanas de gestación, tomarse a la hora de acostarse y suspender a las 36 semanas de embarazo.

La primera conclusión es que todas estas organizaciones recomiendan aspirina para prevenir la preeclampsia y preferiblemente al iniciar el segundo trimestre de gestación^(24,25). La mayoría de las organizaciones sugiere usar dosis bajas o inferiores a 100 mg y utilizar los criterios clínicos de riesgo para sugerir el uso de aspirina. No existe consenso del momento preciso para dejar de usarla.

CONCLUSIONES

La predicción de preeclampsia es un tópico que necesita mayor investigación. Por ahora se usan dos estrategias que ayudan a captar pacientes con riesgo. La primera se basa en los hallazgos de riesgo detectados en la historia clínica, ya sean de condiciones previas o del embarazo actual. La segunda consiste en un algoritmo de hallazgos múltiples (factores de riesgo clínico, presión arterial media, factor de crecimiento placentario y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina) determinados entre las 11 y 14 semanas de gestación. Independientemente de cuál estrategia se use para determinar el riesgo, emplear aspirina a dosis baja previene significativamente la preeclampsia. Para la población del alto riesgo, el NNT es 50. En general, se estima 16 preeclampsias menos por cada 1,000 mujeres con riesgo tratadas. La dosis ha variado en los diferentes estudios. Sin embargo, la dosis más estudiada es 60 a 100 mg por día y es la que recomiendan la mayoría de las organizaciones de obstetricia y ginecología. Se la debe iniciar a las 12 semanas de gestación, preferiblemente antes de las 16 semanas, pero puede ser iniciada hasta las 28 semanas de embarazo. Se debe mantener hasta las 36 a 37 semanas, o antes de aparecer la preeclampsia o si amerita la interrupción del embarazo por alguna causa específica. La aspirina a dosis bajas es segura y no se han mostrado efectos adversos. Amerita investigar más sobre la hemorragia obstétrica y en especial con 150 mg, y esta es una de las razones por la cual la OMS no recomienda esa dosis.

Por ahora, la aspirina a dosis bajas (75 a 81 mg) es la estrategia medicamentosa que mejor evidencia tiene para prevenir la preeclampsia y es la justificación por la cual las más prestigiosas asociaciones de ginecología y obstetricia la recomiendan.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vidaeff AC, Saade GR, Sibai BM. Preeclampsia: The Need for a Biological Definition and Diagnosis. *Am J Perinatol*. 2021 Jul;38(9):976-982. doi: 10.1055/s-0039-1701023.
- Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*. 2013 Sep;99(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003.
- 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.
- Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S, Ajdacka U, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Aug;52(2):186-195. doi: 10.1002/uog.19112.
- Gestational Hypertension and Preeclampsia, *Obstetrics & Gynecology*: June 2020 - Volume 135 - Issue 6 - p e237-e260 doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, Barkai G, Ben-Baruch G, Yahal I, Blankstein J, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high-risk pregnancies. *N Engl J Med*. 1989 Aug 10;321(6):351-6. doi: 10.1056/NEJM198908103210603.
- 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.
- WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2021.
- ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1):e44-e52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708
- O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jun;49(6):756-760. doi: 10.1002/uog.17455. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Dec;50(6):807.
- O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, de



- Paco Matallana C, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6):751-755. doi: 10.1002/uog.17399. Epub 2017 May 14. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec;50(6):807.
12. 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, Nicolaides 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):390-1.
 13. 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, Gizurason 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):613-22. doi: 10.1056/NEJMoa1704559
 14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. Available at: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>
 15. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva (Switzerland): WHO; 2011. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf
 16. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: quality standard. Manchester (United Kingdom): NICE; 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs35/resources/hypertensionin-pregnancy-2098607923141>
 17. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021 Sep 28;326(12):1186-1191. doi: 10.1001/jama.2021.14781
 18. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, VanDorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1998 Mar 12;338(11):701-5. doi: 10.1056/NEJM199803123381101
 19. 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).
 20. 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, Gizurason 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
 21. Roberge S, Bujold E, Nicolaides 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
 22. Butwick AJ, Carvalho B. Anticoagulant and antithrombotic drugs in pregnancy: what are the anesthetic implications for labor and cesarean delivery? *J Perinatol.* 2011 Feb;31(2):73-84. doi: 10.1038/jp.2010.64
 23. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. June 25, 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG133>
 24. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia screening: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317(16):1668-1683. doi:10.1001/jama.2016.18315
 25. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 30;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3v