

Utilización de aspirina 100 mg/día para prevenir Preeclampsia, en embarazos de alto riesgo, en una cohorte de Argentina

Use of aspirin 100 mg / day to prevent Preeclampsia, in high risk pregnancies, in a cohort from Argentina

Uso de aspirina 100 mg / dia para prevenção da pré-eclâmpsia, em gestações de alto risco, em uma coorte da Argentina

Walter Gaston Espeche^{1,2}, Julian Minetto^{1,2,3}, Martin Rogelio Salazar^{1,2}.

En este trabajo se observa que el uso de 100 mg/día de aspirina en embarazadas de alto riesgo puede disminuir algunas complicaciones materno-fetales, en pacientes con factores de riesgo para desarrollarlas, al igual que se vió en la bibliografía previa con otras dosis y sin mayores complicaciones.

Conceptos clave:

El uso de aspirina de forma temprana en el embarazo ha demostrado con dosis de 150mg en ensayos clínicos reducción de preeclampsia y eclampsia; el uso de diferentes dosis como la disponible en nuestro país, ha tenido resultados dispares; por lo que nuestro estudio observacional en el mundo real aporta evidencia a nuestra práctica habitual en la atención de estas pacientes.

Resumen:

Objetivos: El objetivo de este estudio fue analizar la utilidad de la dosis de 100 mg de aspirina como medida de prevención para preeclampsia en pacientes embarazadas de alto riesgo. **Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de embarazadas de alto riesgo en seguimiento con un protocolo de tensión arterial y se evaluó la utilización de aspirina 100 mg vs la no utilización de la misma, en la incidencia de PREEC. Se realizó estimaciones de riesgos entre ambos grupos sin y con ajuste de variables con modelos de regresión logística binaria. **Resultados:** Fueron evaluadas 633 embarazadas de alto riesgo con promedio de 30±7 años y 25±8 semanas de gestación, de las cuales 281 mujeres (44,3%) recibieron aspirina. La prevalencia total de PREEC en nuestra muestra fue de 151 embarazadas (23,8%). Las embarazadas que estaban ingiriendo aspirina, desarrollaron menos eventos de PREEC (19,2% vs 27,5%, p=0.019); con OR no ajustado 0.62 (IC95% 0.43-0.91 p= 0.017). Siendo este riesgo similar cuando fue ajustado por edad, antecedentes de preeclampsia, diabetes mellitus e hipertensión arterial crónica. (OR ajustado 0.63 IC95% 0.43-0.92 p= 0.017). **Conclusiones:** La utilización de aspirina 100 mg por día antes de las 20 semanas de gestación en embarazadas de alto riesgo disminuyó el riesgo de desarrollar PREEC, independientemente de la edad y factores de riesgo.

Palabras clave: preeclampsia; eclampsia; hipertensión; embarazo; aspirina.

Abstract:

Objectives: The objective of the present study was to analyse the use of 100 g aspirin dose as prevention method for preeclampsia in high risk pregnant patients. **Methods:** A retrospective cohort study was performed in high risk pregnant patients with a blood pressure protocol, and the use of 100 mg of aspirin vs. its non-use was evaluated in the incidence of PREEC. Estimations between the two groups were performed with and without variable adjustment by means of binary logistic regression models. **Results:** 633 high risk pregnant patients were evaluated. The average age was 30±7 years old, and 25±8 weeks of pregnancy. 281 women (44.3 %) within this group received aspirin. The total prevalence of PREEC in our sample was 151 pregnant women (23.8 %). Pregnant patients under the aspirin treatment developed less PREEC events (19.2% vs 27.5%, p=0.019); with OR not adjusted 0.62 (IC95% 0.43-0.91 p= 0.017). The risk was similar when it was adjusted by age, preeclampsia history, diabetes mellitus and chronic high blood pressure. (OR adjusted 0.63 IC95% 0.43-0.92 p= 0.017). **Conclusions:** The use of 100 mg of aspirin a day before the 20th week of pregnancy in high risk pregnant patients decreased the risk of developing PREEC, regardless the age and risk factors.

Keywords: preeclampsia; eclampsia; pregnancy; aspirin.

Abreviaturas

PREEC: preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP.
PRE: preeclampsia.
MAPA: Monitoreo ambulatorio de presión arterial.
HTA: hipertensión arterial.
PAS: Presión arterial sistólica.
PAD: presión arterial diastólica.
AAS: ácido acetil salicílico.
IMC: índice de masa corporal.
OR: Odds-ratio
UECM: Unidad Enfermedades Cardiometaabólicas

1- Hospital Gral. San Martín. Servicio de Clínica Médica. Unidad de Enfermedades Cardiometaabólicas.

2- Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas.

3- E-mail de contacto: jiminetto@hotmail.com

Resumo:

Metas: O objetivo deste estudo foi analisar a utilidade da dose de 100 mg de aspirina como medida preventiva para pré-eclâmpsia em gestantes de alto risco. **Métodos:** Realizou-se estudo de coorte retrospectivo de gestantes de alto risco em acompanhamento com protocolo de pressão arterial e avaliou-se o uso de aspirina 100 mg versus não uso na incidência de PREEC. As estimativas de risco foram feitas entre os dois grupos sem e com ajuste das variáveis com modelos de regressão logística binária. **Resultados:** Foram avaliadas 633 gestantes de alto risco com média de 30 ± 7 anos e 25 ± 8 semanas de gestação, sendo que 281 (44,3%) mulheres receberam aspirina. A prevalência total do PREEC em nossa amostra foi de 151 gestantes (23,8%). Mulheres grávidas que estavam tomando aspirina desenvolveram menos eventos PREEC (19,2% vs 27,5%, p = 0,019); com OR não ajustado 0,62 (IC 95% 0,43-0,91 p = 0,017). Esse risco é semelhante quando ajustado para idade, história de pré-eclâmpsia, diabetes mellitus e hipertensão arterial crônica. (OR ajustado 0,63 IC 95% 0,43-0,92 p = 0,017). **Conclusões:** O uso de Aspirina 100 mg por dia antes da 20ª semana de gestação em gestantes de alto risco diminuiu o risco de desenvolver PREEC, independentemente da idade e dos fatores de risco

Palavras-chave: pré-eclâmpsia; eclampsia; hipertensão; gravidez; aspirina.

Recibido: 2021-04-21 Aceptado: 2021-08-08

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n1.32783>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Universidad Nacional de Córdoba

INTRODUCCIÓN

El uso de aspirina para disminuir los eventos de preeclampsia ha sido evaluada en ensayos clínicos, metaanálisis y grandes estudios observacionales. La heterogeneidad en los niveles de riesgo de las cohortes, las diferentes dosis, la falta de evaluación de la adherencia y diferencias en el momento de inicio del tratamiento han sido las principales fuentes de controversia⁽¹⁾.

Además, la dosis utilizada en un reciente estudio placebo controlado que mostró una reducción del desarrollo de PRE pretérmino fue de 150mg/día⁽²⁾. En nuestro medio la dosificación de aspirina se ve limitada por la presentación farmacéutica actual, donde los comprimidos de aspirina contienen 100 mg; para poder utilizar 150 mg deberían fraccionarse los comprimidos con todas las dificultades que esto implica (un mayor costo, dificultad operativa para fraccionar a la mitad el comprimido, duda en la dosis administrada real y disminución de la adherencia por el aumento del número de comprimidos a ingerir). Como consecuencia, en la práctica diaria nuestras embarazadas de alto riesgo reciben 100 mg/día. Finalmente, en el mundo real, no todas las embarazadas de alto riesgo reciben tratamiento con aspirina.

El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto de la utilización de 100 mg/día de aspirina como prevención de eventos materno-fetales, en el "mundo real" en una cohorte de Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de datos prospectivamente recolectados de una cohorte de embarazo de alto riesgo. Las mujeres fueron derivadas desde el consultorio de embarazos de alto riesgo del Servicio de Obstetricia a la Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas (UECM) (ambos del Hospital San Martín de La Plata) para la realización de un protocolo predefinido de evaluación de la presión arterial. Estas mujeres embarazadas habían sido remitidas al consultorio especializado de Obstetricia por médicos de atención primaria debido a comorbilidades, como diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica y otros hallazgos detectados durante el embarazo actual (diabetes gestacional y/o hipertensión gestacional y/o embarazo gemelar). Fueron incluidas todas las pacientes asistidas entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de Julio del 2020 que tuvieron al menos una consulta durante el transcurso del embarazo en la UECM y que finalizaron el embarazo en el Servicio de Obstetricia del hospital.

En todas las pacientes se realizó un protocolo preestablecido de evaluación de la presión arterial, el que ha sido previamente publicado⁽³⁾. En resumen, al final de una entrevista de 15 minutos, donde se registró el uso de aspirina, datos clínicos y medidas antropométricas, una enfermera especialmente entrenada realizó tres mediciones de PA con un dispositivo automático oscilométrico validado (OMRON HEM 705 CP), en posición sentada con el brazo al nivel del corazón y usando el brazalete apropiado; la PA de consultorio se definió como el promedio de estas tres determinaciones. Ese mismo día, se inició un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) con un equipo validado (Spacelab 90207), determinando los periodos del día y la noche de acuerdo al

diario de la paciente. Se consideró válido al monitoreo de presión arterial ambulatorio de 24 horas, a aquel que haya completado más del 70% de las mediciones y al menos una hora por hora. Hipertensión arterial de consultorio se definió como una PA \geq 140/90 mmHg e hipertensión arterial en el MAPA al promedio de 24hs \geq 130/80 mmHg.

La indicación de aspirina (100 mg/día en horario matutino) fue realizada por los médicos especialistas en obstetricia, sin intervención por parte de los médicos especialistas de la UECM, quienes respetaron la indicación inicial. La cohorte fue dividida de acuerdo a la ingesta o no de aspirina al momento de la evaluación en la UECM.

El evento final (PREEC) fue definido por la presencia de preeclampsia, eclampsia o síndrome de HELLP (elevación de enzimas hepáticas, anemia hemolítica y plaquetopenia). Se definió preeclampsia: PA \geq 140/90 mmHg asociada con proteínas en orina \geq 300 mg en 24 hs; eclampsia a la presencia de convulsiones en un paciente con preeclampsia o hipertensión gestacional y HELLP a la presencia de hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas y recuento plaquetario bajo. Para evaluar los resultados neonatales, la puntuación APGAR (aparición, pulso, muecas, actividad y respiración), peso al nacer y semanas al nacimiento fueron relevados de los registros del servicio de obstetricia.

Las variables continuas fueron expresadas en promedio y el análisis estadístico se realizó con Test T de student, mientras que las variables ordinales como APGAR se utilizó las medianas test Kruskal-Wallis, H test para su comparación. Las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes en grupos y el análisis estadístico se realizó con χ^2 o test de Fisher. El riesgo de PREEC fue calculado para las mujeres que recibieron o no aspirina. Se estimó el riesgo relativo no ajustado y ajustado utilizando modelos de regresión logística binaria. Fue expresado como razón de las ventajas (odd-ratio, OR), con su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). El modelo fue construido en dos bloques, en el primero se incluyó la utilización de aspirina (si/no) y en el segundo se incluyeron las covariables confundidoras.

Los datos fueron analizados con SPSS (IBM, Armonk, Nueva York, EE. UU.), tomando como significativo, $P < 0,05$ (dos colas).

RESULTADOS

Fueron evaluadas en forma consecutiva 651 mujeres con embarazo de alto riesgo, 633 embarazada (30 ± 7 años, 25 ± 8 semanas de gestación) que tenían MAPA válido y seguimiento con finalización del embarazo en nuestro hospital fueron incluidas en el presente análisis. Tenían hipertensión arterial crónica 21%, diabetes mellitus 10,7%, enfermedad renal crónica 2,7%, y embarazo gemelar 0.9%.

Estaban recibiendo aspirina al momento de la consulta en la Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas 281 mujeres (44,3%). La tabla 1 muestra las características de las embarazadas de acuerdo con la ingesta o no de aspirina. Las pacientes con aspirina tenían un perfil de riesgo mayor que las embarazadas que no estaban consumiendo aspirina: antecedente PREEC en embarazos previos 24,9% vs. 14,2% $p < 0,001$; diabetes mellitus 15,3% vs. 7.4%, $p < 0,001$; e hipertensión arterial crónica 28.1% vs. 15.6%, $p < 0,001$.

Tabla N°1: Características maternas de la muestra de acuerdo a la ingesta o no de Aspirina.

Variable	Sin Aspirina	Aspirina	P
	n353	n 280	
Edad (años)	28±7	31±6	<0.001
Antecedente de Preeclampsia (%)	14.2	24.9	<0.001
Tratamiento antihipertensivo (%)	11.0	14.6	0.113
Diabetes (%)	7,4	15.3	<0.001
Ex Tabaquismo (%)	41.6	37.4	0.156
Antecedente de enfermedad renal crónica (%)	2.3	3.2	0.315
Antecedente de colagenopatía (%)	1.7	3.9	0.071
HTA Crónica (%)	15.6	28,1	<0.001
IMC (Kg/m2)	33±9	31±9	0.080
PAS (mmHg)	125±14	123±13	0.107
PAD (mmHg)	77±10	77±10	0.927
PAS 24hs MAPA	125±15	122±13	0.005
PAD 24 hs MAPA(mmHg)	85±21	94±25	<0.001

Las variables continuas fueron expresadas como medias ± desvío estándar y las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes.

Desarrollaron PREEC 151 embarazadas (23,8%). La tabla 2 muestra que las embarazadas que desarrollaron PREEC tenían valores más altos de presión arterial en el consultorio (131-82 mmHg vs 123-76mmHg p<0.001) y en el MAPA (promedio de 24 hs 133/94 mmHg vs 122/88 mmmHg, p<0.001) y finalizaron el embarazo antes (34

semanas vs 37 semanas, p<0.001). Los recién nacidos de mujeres con PREEC tuvieron menor peso (2343 gramos vs 3027 gramos, p<0.001 y valores de APGAR más bajos (8 vs 9, p<0.001).

Tabla N°2: Características de las embarazadas que desarrollaron o no eventos final combinado (PREEC).

Variables	PREEC	Sin PREEC	P
	n 151	n 482	
Edad (años)	29±7	30±7	0.161
IMC (Kg/m2)	32±9	32±9	0.599
PAS (mmHg)	131±14	123±13	<0.001
PAD (mmHg)	82±10	76±10	<0.001
PAS 24hs MAPA	133±16	122±13	<0.001
PAD 24 hs MAPA	94±23	88±23	0.005
Tratamiento antihipertensivo (%)	15.9%	11.6%	0.107
Ex Tabaquismo (%)	36.4%	40.8%	0.195
Antecedente de Preeclampsia (%)	17.9%	19.3%	0.403
HTA Crónica (%)	19.2%	21.7%	0.294
Aspirina (%)	35.8%	47%	0.01
Finalización embarazo (semanas)	34±3	37±2	<0.001
Bajo Peso al Nacer (%)	54.8%	19.5%	<0.001
Prematuros (%)	70.7%	26.3%	<0.001
Peso al Nacer (gramos)	2343±847	3027±688	<0.001
APGAR (n)	8 ()	9 ()	<0.001

Las variables continuas fueron expresadas como medias ± desvío estándar, las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes y las variables ordinales se expresaron como medianas.

Las embarazadas que estaban ingiriendo aspirina, desarrollaron menos eventos de PREEC (19.2% vs 27.5%, $p=0.019$); con OR no ajustado 0.62 (IC95% 0.43-0.91 $p=0.017$). Siendo este riesgo similar cuando fue ajustado por edad, antecedentes de preeclampsia, diabetes mellitus e hipertensión arterial crónica. (OR ajustado 0.63 IC95% 0.43-0.92 $p=0.017$). Sin embargo, como se muestra en la **Tabla 3**, no se observan diferencias en los eventos fetales evaluados.

En el análisis de subgrupos de acuerdo al inicio de aspirina, solo aquellas embarazadas que comienzan con el tratamiento antes de las 14 semanas, presentan diferencias significativas con respecto a aquellas que iniciaron el tratamiento a las 14-20 semanas de gestación (OR 0,49 IC 95% 0.24-0.98 vs OR 0,63 IC 95% 0.39-1.03).

Tabla N°3: Resultados Materno-Fetales con y sin aspirina.

Variable	Aspirina Si (N=280)	Aspirina No (N=353)	P
Preclampsia + HELLP + Eclampsia	19.2%	27.5%	0.019
Recién Nacidos Prematuro	36.3%	37.3%	0.80
Recién Nacidos Bajo Peso al Nacer	27.1%	27.9%	0.85
Peso al nacer	2881 ±770	2865±791	0.79
Semanas de Embarazo al finalizar	36 ±2.9	36 ±2.9	0.50
APGAR	9	9	0.242

Las variables continuas fueron expresadas como medias ± desvío estándar, las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes y las variables ordinales se expresaron como medianas.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que la utilización de 100 mg por día de aspirina disminuye ~40% el riesgo ajustado de desarrollar PREEC en embarazadas de alto riesgo. Estos datos son coincidentes ensayos clínicos, metanálisis y grandes estudios observacionales y aportan una estimación del beneficio de la utilización de AAS en el mundo real^(1-2,4-5,-8).

La heterogeneidad en los riesgos de la embarazadas, las diferentes dosis y momento del inicio de aspirina, así como la adherencia al tratamiento, han sido las principales fuentes de controversia para el uso práctico de la aspirina^(4-5,9-10,24). Por ello, en las actuales guías internacionales, el grado de recomendación para la utilización de aspirina, es B^(9,11).

El momento en el cual se inicia el tratamiento con aspirina, es uno de los principales motivos por el cual los resultados son dispares^(12,23). Mientras el metaanálisis de Boujoul, demostró que las embarazadas que comienzan con aspirina antes de la semana 16 de gestación, se ven beneficiadas con respecto a posterior a estas⁽¹²⁾. Sin embargo, un reciente metaanálisis demuestra lo contrario⁽²³⁾. En nuestro estudio, solo el 25% de las embarazadas recibieron aspirina antes de las 14 semanas. Sin embargo, este subgrupo redujo significativamente el riesgo de PREEC ($p=0.041$), mientras que las embarazadas que recibieron aspirina entre las 14-20 semanas, la significación fue marginal. ($p=0.063$)

Por otro lado, parte de la diversidad en los resultados, se debe a la dosis de aspirina. Rolnik y col.⁽²⁾ demostraron beneficios de la aspirina utilizando 150 mg/día. Sin embargo, las dosis utilizadas en otros estudios, han variado entre 81 y 150 mg/día^(13-15,24). El efecto de la aspirina en la inhibición de tromboxano es dosis dependiente, necesitando dosis más altas durante el embarazo para actuar sobre la placenta⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Se ha demostrado hasta un 30% de fallo en la inhibición en el tromboxano con dosis de 81 mg/día⁽¹⁸⁾. En el mundo real de Argentina, la dosis disponible y usada mayoritariamente por los servicios de obstetricia es de 100 mg/día y nuestros resultados soportan el uso de esta dosis. Además, a diferencia del estudio de Rolnik y col.⁽²⁾, nuestro estudio previno el desarrollo de PREEC antes y después de las 37 semanas de finalización del embarazo. Esta diferencia, podría estar relacionada con el mayor número de eventos en nuestra muestra (24,4%, el doble de la del mencionado estudio), por dos motivos: 1- se han unificado preeclampsia, eclampsia y HELLP como un único punto final y 2- es una cohorte de

embarazadas de muy alto riesgo. En el estudio de Rolnik, la selección del riesgo de las embarazadas, se realizó a través de un algoritmo que no tiene amplia disponibilidad en el "mundo real" (mediciones de factor de crecimiento trofoblástico y proteína A e índice de pulsatilidad de arteria uterina)^(2,25).

Por último, el momento del día en que se ingiere la aspirina pareciera tener importancia. En estudios previos, la utilización de aspirina nocturna demostró un efecto hipotensor evaluado en MAPA de 24 horas⁽¹⁹⁾. Posteriormente, en un ensayo donde se comparó el momento en que se ingiere la droga, las embarazadas que la utilizaron previo al descanso nocturno demostraron una tendencia mayor a disminuir la presión arterial nocturna que aquellas que la administración de la aspirina era matutina⁽²⁰⁾. En nuestro estudio la administración de aspirina fue en horario matutino.

Finalmente, la adherencia a la aspirina es un punto importante para analizar, ya que en los diferentes ensayos clínicos ésta es muy variable, siendo en algunos trabajos tan baja como el 48%⁽²¹⁾. Esto claramente tiene impacto en los resultados finales del ensayo, ya que en los estudios donde la ingesta de aspirina tuvo éxito, la adherencia fue del 90%⁽²²⁾.

Nuestro trabajo cuenta con algunas debilidades que debemos destacar: Primero, este estudio fue realizado en embarazadas de alto riesgo y los resultados no pueden ser extrapolados a la población de embarazadas sin riesgo. Segundo, en nuestro estudio no se determinó la fecha exacta de inicio de la aspirina, sin embargo, la totalidad de la muestra comenzó la ingesta antes de la semana 20 de gestación, con un 75% entre las 14-20 semanas. Por último, la adherencia demostró ser un factor importante a tener en cuenta para demostrar la eficacia de la utilización de una droga. En nuestro estudio, no se realizó una encuesta de adherencia para poder valorar este parámetro.

En conclusión, y a pesar de estas las debilidades, la utilización de aspirina 100 mg por día antes de las 20 semanas de gestación en embarazadas de alto riesgo disminuyó el riesgo de desarrollar PREEC, independientemente de la edad y factores de riesgo. Si bien este estudio no comparó la eficacia de la utilización de 100 mg vs 150 mg por día, sostiene que la conducta actual es apropiada y debe ser sostenida hasta la aparición de estudios comparativos entre estas dosis.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de los autores.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la RFCM y realizar las traducciones necesarias.

Contribución de los autores:

Todos los autores han participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wertaschnigg D, Reddy M, Mol BWJ, da Silva Costa F, Rolnik DL. Evidence-Based Prevention of Preeclampsia: Commonly Asked Questions in Clinical Practice. *J Pregnancy*. 2019 Aug 1;2019:2675101. doi: 10.1155/2019/2675101.
2. 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.
3. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisniegues BC, Balbín E, Leiva Sisniegues CE, Stavile RN, March CE, Grassi F, Santillan C, Cor S, Carbajal HA. Significance of masked and nocturnal hypertension in normotensive women coursing a high-risk pregnancy. *J Hypertens*. 2016 Nov;34(11):2248-52. doi: 10.1097/HJH.0000000000001067.
4. Wertaschnigg D, Reddy M, Mol BWJ, da Silva Costa F, Rolnik DL. Evidence-Based Prevention of Preeclampsia: Commonly Asked Questions in Clinical Practice. *J Pregnancy*. 2019 Aug 1;2019:2675101. doi: 10.1155/2019/2675101.
5. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug 21:S0002-9378(20)30873-5. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
6. 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.
7. Henderson JT, Whitlock EP, O’Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014 May 20;160(10):695-703. doi: 10.7326/M13-2844.
8. 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.
9. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).

Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.

10. Dixon CL, Marrs C, Costantine MM, Pacheco LD, Saade GR, Chiossi G. Effect of Low-Dose Aspirin on the Time of Onset of Preeclampsia and Time of Delivery. *Am J Perinatol*. 2017 Oct;34(12):1219-1226. doi: 10.1055/s-0037-1602421.
11. Natioanl Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Hypertension in pregnancy: diagnosis and managemet NICE guideline [NG133]*. 2019 Jun; www.nice.org.uk/guidance/ng133.
12. 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.
13. Mulcahy C, Mone F, McParland P, Breathnach F, Cody F, Morrison JJ, Higgins J, Daly S, Dorman S, Cotter A, Dicker P, Tully E, Malone FD, McAuliffe FM. The Impact of Aspirin on Ultrasound Markers of Uteroplacental Flow in Low-Risk Pregnancy: Secondary Analysis of a Multicenter RCT. *Am J Perinatol*. 2019 Jul;36(8):855-863. doi: 10.1055/s-0038-1675208.
14. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment Modulates the Production of Cytokines and Improves Trophoblast Function in an in Vitro Model of Early-Onset Preeclampsia. *Am J Pathol*. 2016 Dec;186(12):3217-3224. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.08.010.
15. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*. 2015 Apr;36(4):446-53. doi: 10.1016/j.placenta.2015.01.004.
16. Walsh SW, Wang Y, Kay HH, McCoy MC. Low-dose aspirin inhibits lipid peroxides and thromboxane but not prostacyclin in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Oct;167(4 Pt 1):926-30. doi: 10.1016/s0002-9378(12)80013-5.
17. Wang Y, Walsh SW. Maternal perfusion with low-dose aspirin preferentially inhibits placental thromboxane while sparing prostacyclin. *Hypertension in Pregnancy*, 1998;17(2):203-215. doi: 10.3109/10641959809006076W.
18. Caron N, Rivard GÉ, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, Rey É. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Nov;31(11):1022-1027. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34346-8.
19. yala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieda R, Iglesias M. Blood pressure variability during gestation in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension*. 1997 Sep;30(3 Pt 2):611-8. doi: 10.1161/01.hyp.30.3.611.
20. Ayala DE, Ucieda 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.
21. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, Uzan S, Marquis P, Parmentier D, Churlet A; Essai Régional Aspirine Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG*. 2003 May;110(5):475-84. doi: 10.1046/j.1471-0528.2003.02096.x.
22. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, de Alvarado M, Kapeti E, Rehal A, Pazos A, Carbone IF, Dutemeyer V, Plasencia W, Papantoniou N, Nicolaides KH. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Dec;217(6):685.e1-685.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.110.

23. Chaemsaithong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2020 May;222(5):437-450. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.047.
24. Lousert 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.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, 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, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Oct;50(4):492-495. doi: 10.1002/uog.18816. Epub 2017 Aug 24. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec;50(6):807.