



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico

**Preeclampsia y profilaxis con ácido acetilsalicílico en pacientes
gestantes 11 – 14 semanas con ecografía doppler de arterias
uterinas alterada en el Hospital José Carrasco Arteaga**

AUTOR:

Esteban Sebastián Salcedo Vásquez

DIRECTORA:

Dra. Daniela Pozo Ocampo.

ASESORA METODOLÓGICA:

Dra. Alejandra Neira Molina.

CUENCA – ECUADOR 2017

“Preeclampsia y profilaxis con ácido acetilsalicílico (ASA) en pacientes gestantes 11 – 14 semanas con ecografía doppler de arterias uterinas alterada”

Esteban Sebastián Salcedo Vásquez¹, Daniela Pozo Ocampo Dra.^{1,2}

¹ *Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay*

² *Hospital José Carrasco Arteaga*

RESUMEN

La detección del flujo uterino anormal en el primer trimestre de embarazo podría predecir el desarrollo de preeclampsia. Esto, junto a la administración de ASA en bajas dosis podría prevenir la aparición de esta patología.

OBJETIVO

Identificar los casos de preeclampsia en pacientes con ecografía doppler alterada, que reciben administración profiláctica de ASA.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se diseñó un estudio descriptivo retrospectivo que incluyó a 138 pacientes que acudieron al tamizaje ecográfico con doppler del primer trimestre gestacional durante agosto de 2015 a agosto de 2016. Se registró resultados de doppler, el uso de ASA como tratamiento profiláctico, factores de riesgos asociados y la aparición de preeclampsia.

RESULTADOS

El 10,87% presentó doppler alterado y todas recibieron tratamiento profiláctico. De estas, 13,33% desarrollaron preeclampsia, pero ninguna de inicio temprano. 2,44% de las pacientes con doppler normal, presentaron preeclampsia, todas con factores

de riesgos asociados. La ecografía doppler, presentó una sensibilidad del 40% y una especificidad del 90.23% en la predicción de preeclampsia, un VPN de 97,56% y un VPP de 13,33%.

CONCLUSIONES

Hay indicios leves, pero no determinantes, que indican que la administración profiláctica de ASA tras el hallazgo de un doppler alterado, previene la aparición de preeclampsia temprana, mas no la aparición de preeclampsia a término.

**PREECLAMPSIA AND PROPHYLAXIS WITH ACETYLSALICYLIC ACID (ASA)
IN 11 - 14 WEEKS OF GESTATION WITH ALTERED UTERINE ARTERY
DOPPLER ULTRASOUND**

Esteban Sebastian Salcedo Vásquez¹, Daniela Pozo Ocampo Dra.^{1,2}

¹ *Faculty of Medicine, Universidad del Azuay*

² *José Carrasco Arteaga Hospital*

ABSTRACT

Detection of abnormal uterine flow during the first trimester of pregnancy may precede the development of preeclampsia. This, along with the administration of ASA in low doses, could prevent the appearance of this pathology.

OBJECTIVE: To identify cases of preeclampsia in patients with altered Doppler echocardiography receiving ASA prophylaxis.

METHODS AND TECHNIQUES: A retrospective descriptive study was designed. The study included 138 patients who underwent Doppler ultrasonography screening during the first trimester of pregnancy from August 2015 to August 2016. The results of Doppler, the use of ASA for prophylactic treatment, associated risk factor and the occurrence of preeclampsia, were registered.

RESULTS: 10.87% of patients presented altered Doppler, and all received prophylactic treatment. Of these, 13.33% developed preeclampsia, but none of them had an early onset. 2.44% of patients with normal Doppler showed preeclampsia, all with associated risk factors. Doppler echography showed a 40% sensitivity, and 90.23% specificity in the prediction of preeclampsia; a NPV of 97.56% and a PPV of 13.33%.

CONCLUSIONS: There is mild, but not conclusive indications that prophylactic administration of ASA following the discovery of an altered Doppler, prevents early onset of preeclampsia, but not the onset of preeclampsia in term pregnancies.

KEYWORDS: Preeclampsia, Acetylsalicylic acid, Doppler ultrasound, Prophylaxis


Magali Arteaga
UNIVERSIDAD DEL
AZUAY
Dpto. Idiomas


Translated by,
Lic. Lourdes Crespo

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un problema de salud pública que afecta entre un 5 a 10% de mujeres embarazadas, representando una alta morbilidad materna y neonatal.⁽¹⁾ Es una de las cuatro principales causas de mortalidad materna, pudiendo causar efectos adversos graves.⁽²⁾ La preeclampsia se define como una tensión arterial sistólica igual o mayor a 140mmHg o una tensión arterial diastólica igual o mayor a 90mmHg, acompañada de proteinuria igual o mayor a 300 mg/24 horas, o presencia de 2 o más cruces en tirilla reactiva, y presencia o no de edema en una mujer previamente normotensa después de las 20 semanas de embarazo.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Su etiología no se conoce de forma precisa y clara, en general se considera que la preeclampsia se desarrolla como una predisposición inmunogenética, con una respuesta inflamatoria exagerada que implica la placentación anómala por la invasión trofoblástica anormal de las arterias espirales, produciéndose un desequilibrio entre la síntesis de prostaciclina y tromboxano, a favor de este último, provocando vasoespasmo segmentario, alterando la resistencia al flujo sanguíneo útero-placentario, ocasionando hipoxia e isquemia placentaria, e hipertensión consecuente.⁽⁶⁾

Usando ecografía doppler de arterias uterinas, se puede estudiar el flujo sanguíneo útero-placentario. El aumento de la resistencia al flujo dentro de las arterias uterinas da como resultado un patrón de onda anormal representado por un aumento de los índices de resistencia por una persistencia de una muesca diastólica unilateral o bilateral, considerándose como anormal un índice de pulsatilidad (IP) promedio mayor a 2,4 entre las dos arterias uterinas.⁽⁵⁾

El tamizaje con ecografía doppler para la detección de resistencia en las arterias uterinas, se realiza generalmente entre las 22 y 24 semanas; sin embargo, la alteración de la circulación útero-placentaria no es un evento al azar en el segundo trimestre de embarazo, sino un resultado de eventos del primer trimestre; por lo que se han realizado investigaciones para el tamizaje entre las 11-14 semanas de

gestación; a pesar de que esta prueba presenta una sensibilidad y especificidad menor que aquel en las 22-24 semanas, la identificación temprana de los embarazos en riesgo debería ser beneficiosa para iniciar con prontitud un seguimiento más cercano y un tratamiento profiláctico.⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Estudios aleatorizados sugieren que, el uso profiláctico de ácido acetilsalicílico (ASA) antes o durante las 16 semanas de gestación en pacientes con factores de riesgo, reduce la probabilidad de presentar preeclampsia temprana, ya que disminuye la producción de tromboxano sin reducir la producción de prostaciclina y mejora la placentación.⁽⁵⁾⁽¹¹⁾ Se considera preeclampsia temprana antes de las 34 semanas y preeclampsia a término después de las 34 semanas de gestación.⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

El objetivo de este estudio es identificar los casos de preeclampsia en pacientes con ecografía doppler alterada, que reciben administración profiláctica de ASA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes que acudieron rutinariamente al tamizaje ecográfico con doppler entre las 11 – 14 semanas de gestación en el período comprendido entre agosto de 2015 hasta agosto de 2016 en el Hospital José Carrasco Arteaga.

El universo estuvo constituido por 138 mujeres embarazadas con doppler 11 – 14 semanas durante el periodo señalado. Los datos de las pacientes en este estudio fueron obtenidos del sistema operativo hospitalario del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (AS400), ingresados en una base diseñada para su tabulación, elaboración y presentación de tablas o gráficos en el programa Excel.

Las variables en este estudio fueron edad materna, edad gestacional, tipo de parto, condición médica preexistente (preeclampsia previa, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, enfermedad inmunológica, patología renal, migraña persistente), factores obstétricos (primigesta, embarazos múltiples, hydrops fetalis,

polihidramnios, fertilización in vitro y diabetes gestacional), índice de resistencia de las arterias uterinas y aparición de preeclampsia.

En el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva; para las variables cuantitativas se analizó media, mediana, varianza y desviación estándar. Para datos cualitativos se analizó medidas de proporción y porcentaje. Se analizó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la prueba. Para el análisis de pronóstico de éxito terapéutico se utilizó curvas de pronóstico tipo Kaplan-Meier, tomando por éxito terapéutico la prevención de preeclampsia temprana.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio acudieron 147 pacientes para el tamizaje rutinario ecográfico entre las 11 – 14 semanas de embarazo, de las cuales 9 pacientes (6,12%) se perdió el seguimiento por lo cual se las eliminó del estudio, permaneciendo 138 pacientes (93,88%) en seguimiento. 123 pacientes presentaron ecografía doppler normal que corresponden al 89,13% y 15 pacientes (10,87%) presentaron ecografía doppler de arterias uterinas con un índice de pulsatilidad (IP) promedio mayor de 2,4 y recibieron tratamiento profiláctico con ASA 100mg una vez al día.

No existieron diferencias significativas entre las pacientes con doppler normal y doppler alterado. La edad promedio de las 123 pacientes con doppler normal fue de 30,6 +/- 5 años, siendo la menor de 15 años y la mayor de 43 años. Por su parte de las 15 pacientes con doppler alterado la edad promedio fue de 31,7 +/- 3 años, siendo la menor de 28 años y la mayor de 39 años. La distribución de las frecuencias de la población en estudio según edad materna, edad gestacional de terminación del embarazo y tipo de parto, se demuestran en la siguiente tabla

TABLA 1.- Características de embarazadas en estudio

VARIABLES	Doppler Normal		Doppler Alterado	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
EDAD MATERNA				
<20 AÑOS	3	2,44	0	0
21 – 40 AÑOS	117	95,12	15	100
> 41 AÑOS	3	2,44	0	0
EDAD GESTACIONAL				
PRETERMINO	24	19,51	2	13,33
TERMINO	98	79,67	13	86,67
POST TERMINO	1	0,81	0	0
TIPO DE PARTO				
NORMAL	52	42,28	5	33,33
CESAREA	71	57,72	10	66,67

Origen: Base de datos del estudio.

Autor: Esteban Sebastián Salcedo Vásquez.

Dentro de los antecedentes patológicos personales de las pacientes en estudio se encontraron:

TABLA 2.- Factores de riesgo de las pacientes en estudio

ANTECEDENTE	Doppler Normal		Doppler Alterado	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Preeclampsia previa	5	4,06	4	26,66
Enfermedad Inmunológica	7	5,69	0	0
HTA	3	2,43	0	0
Patología renal	2	1,62	0	0
Diabetes 2	2	1,62	1	6,66
Migraña persistente	2	1,62	0	0
Primigesta	23	18,7	3	20

Origen: Base de datos del estudio.

Autor: Esteban Sebastián Salcedo Vásquez.

De las 15 pacientes que presentaron el doppler alterado, 2 de ellas (13,33%) desarrollaron preeclampsia a término, a pesar de la administración profiláctica de ASA. Una a las 36 semanas y otra a las 38, 1 semanas de gestación. Por otro lado, de las 123 pacientes con doppler normal, 3 pacientes (2,44%) desarrollaron preeclampsia, teniendo en común antecedentes de hipertensión arterial crónica, hipertensión gestacional y preeclampsia en el primer embarazo, respectivamente. Tan solo la paciente con antecedente de hipertensión crónica, recibió ASA, las otras dos pacientes no recibieron tratamiento profiláctico.

Se encontró que la ecografía doppler a las 11 – 14 semanas de gestación, por sí sola, presentó una sensibilidad del 40% con una especificidad del 90.23%, en la predicción de preeclampsia con un IP alterado. Demostrando que aquellas personas con un doppler de arterias uterinas negativo a las 11-14 semanas de gestación, tienen un valor predictivo negativo (VPN) del 97,56%, mientras que ante un doppler alterado, el valor predictivo positivo (VPP) es del 13,33%. Los valores se demuestran en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de las pacientes con ecografía doppler 11 – 14 semanas en estudio

Ecografía doppler 11 - 14 semanas	+ Preeclampsia	- Preeclampsia	TOTAL	
Doppler alterado	2	13	15	+ VP= 13,33%
Doppler normal	3	120	123	-VP= 97,56%
TOTAL	5	133	138	
	Se= 40%	Sp= 90,23%		

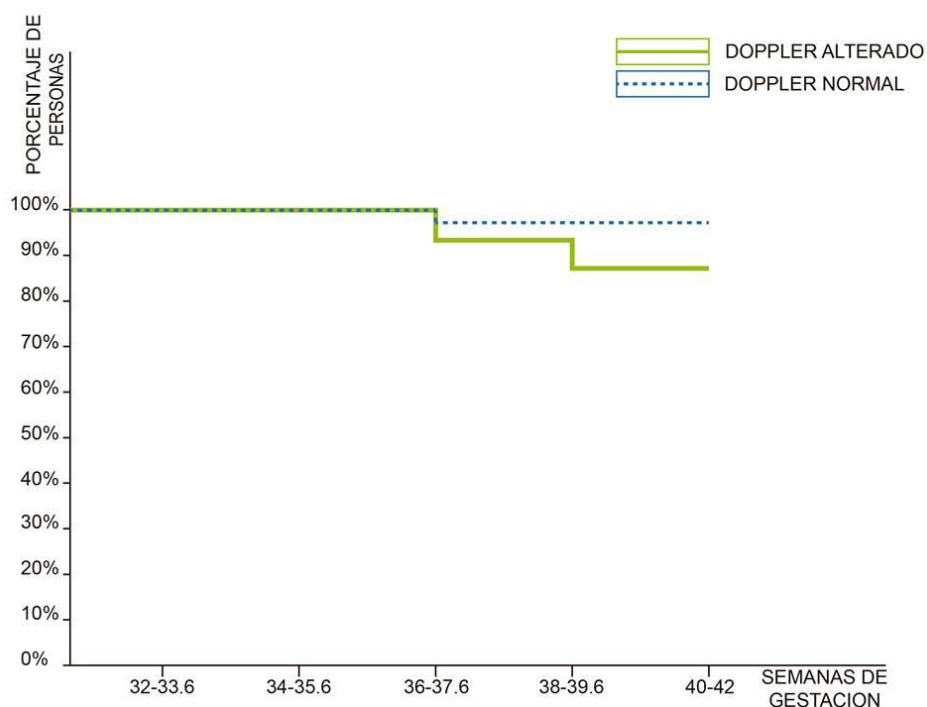
Origen: Base de datos del estudio.

Autor: Esteban Sebastián Salcedo Vásquez.

Para el análisis de pronóstico de éxito terapéutico ante la administración temprana de ASA 100mg una vez al día, se realizó un gráfico de pronóstico tipo Kaplan-Meir. (Gráfico 1). En donde se puede observar el porcentaje de las pacientes con doppler

normal y el porcentaje de las pacientes con doppler alterado que desarrollaron preeclampsia en un intervalo de las 32 a 42 semanas de gestación. Nótese que, no se obtuvo preeclampsia temprana, los eventos de preeclampsia aparecieron posterior a las 36 semanas de gestación.

Gráfico 1. Análisis de pronóstico de éxito terapéutico



Origen: Base de datos del estudio.

Autor: Esteban Sebastián Salcedo Vásquez.

DISCUSION Y RECOMENDACIONES

El presente estudio describe la aparición de preeclampsia tras la administración de ASA 100 mg una vez al día en pacientes gestantes 11 -14 semanas con ecografía doppler de arterias uterinas alterada en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el periodo agosto 2015 y agosto 2016, a partir de los registros obtenidos en pacientes que acudieron rutinariamente al tamizaje con ecografía doppler durante

el primer trimestre. Cabe señalar que no hubo diferencia significativa entre las características de las pacientes, independientemente del resultado de la ecografía doppler.

En relación a factores de riesgo asociados, cabe señalar que de las 5 pacientes que presentaron preeclampsia, el 80% de ellas presentaron antecedentes patológicos personales de hipertensión crónica, hipertensión gestacional y preeclampsia en embarazos anteriores, lo que concuerda con estudios realizados en donde los factores de riesgo, influyen en la aparición de la enfermedad. ⁽¹⁵⁾ Llama la atención que quienes presentaron estos factores de riesgo, no presentaron ecografía doppler alterada.

De acuerdo al estudio realizado, la ecografía doppler como valor predictivo de preeclampsia presentó un 40% de sensibilidad y un 90,23% de especificidad.

Esto concuerda con el principal metaanálisis de referencia con 55974 pacientes, que llega a la conclusión que la ecografía doppler del primer trimestre tiene una sensibilidad del 47,8% y una especificidad del 92,1% en la predicción de preeclampsia. ⁽¹⁶⁾ Esto nos confirma que esta prueba es de mayor utilidad para descartar una posible preeclampsia, presentando VPN del 97,56%.

En referencia a una ecografía doppler alterada, cada vez hay más literatura que apoya el tamizaje como posible predictor de preeclampsia. Sin embargo, debido a nuestra corta población con ecografía doppler alterada (n=15), no tenemos suficiente información para corroborar esto, ya que de acuerdo a nuestros resultados, esta prueba posee un VPP= 13.33%. Es necesario una cohorte más extensa para brindar resultados definitivos. ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

En cuanto al uso de ASA como tratamiento profiláctico, estudios demuestran su eficacia previa a las 16 SG, aunque el porcentaje de prevención varía de acuerdo al estudio. En un estudio de 80 pacientes de alto riesgo con doppler 12 – 16 semanas alterado, se realizaron dos grupos de 40 pacientes cada uno, el grupo placebo tuvo

una prevalencia del 22,5% versus el grupo ASA con una prevalencia del 2,5% de preeclampsia, mostrando una diferencia significativa.⁽²¹⁾ En cambio, en un estudio doble ciego de 1776 pacientes de 11 – 14 semanas de gestación, se obtuvo una prevalencia del 1,3% de preeclampsia en el grupo al que se le administró ASA como profilaxis, mientras que hubo una prevalencia del 4,3% del grupo que se administró placebo.⁽²²⁾

De acuerdo a nuestro estudio, de las 15 pacientes que recibieron ASA, 2 de ellas (13,33%) presentaron preeclampsia, una de ellas a las 36 semanas y otra a las 38,1 semanas de gestación.

Este resultado, a pesar de provenir de una pequeña población, coincide en dos aspectos con la literatura. Primero, se observa que la prevalencia de preeclampsia es mayor en el grupo con ecografía con doppler alterado. Segundo, si bien no existe un efecto significativo aparente para la prevención de preeclampsia a término, no se presentó ningún caso de preeclampsia temprana, lo que podría ser atribuido al tratamiento profiláctico. ⁽¹²⁾⁽¹⁹⁾

Como mencionamos anteriormente, una de las principales limitaciones que observamos al realizar el estudio, fue que obtuvimos una población reducida, ya que no todos los médicos envían a las pacientes entre 11 – 14 SG para realizarse un control ecográfico doppler. Otro factor que influye es que al ser la ecografía doppler en el primer trimestre del embarazo una prueba poco sensible, no permite identificar con precisión a las pacientes que pudieran desarrollar la enfermedad.

Para valorar la eficacia real entre la administración de ASA como tratamiento profiláctico basado en la ecografía doppler se deberían realizar otros trabajos de investigación en donde incluyan dos grupos comparativos, el uno con tratamiento profiláctico y el otro grupo con placebo/ningún tratamiento.

Si es que se quisiera implementar como protocolo a nivel institucional e incluso nacional, necesitamos tener en cuenta estas consideraciones y las limitaciones observadas al realizar este estudio.

Es necesario realizar más investigaciones en diversos centros de salud, con periodos prolongados de seguimiento, y hacer una invitación a todos los médicos sobre todo especialistas en obstetricia, a que realicen rutinariamente a todas sus pacientes ecografía doppler 11 – 14 semanas de gestación.

Este estudio es un primer acercamiento a nivel local que busca impulsar la investigación en relación a prevención de preeclampsia temprana y sus complicaciones.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al Hospital José Carrasco Arteaga por la oportunidad brindada para realizar este trabajo de investigación. Al servicio de Ginecología y Obstetricia por su apoyo técnico. A su directora la Dra. Daniela Pozo Ocampo y a su asesora metodológica la Dra. Alejandra Neira Molina por el apoyo y colaboración.

CONFLICTO DE INETERES:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Reyna-villasmil E, Mayner-tresol G, Herrera-moya P, Pérez B. Marcadores clínicos, biofísicos y bioquímicos para la predicción de preeclampsia [Internet]. Vol. 63. 2017. 227-233 p. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322017000200011&lang=pt#.WbLFnSIULRI.mendeley
2. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina E V. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jul 15];125(1):124–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4445352&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Nissaisorakarn P, Sharif S, Jim B. Hypertension in Pregnancy: Defining Blood Pressure Goals and the Value of Biomarkers for Preeclampsia. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2016;18(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0782-1>
4. Ministerio De Salud Publica. Trastornos hipertensivos del embarazo, Guía de Práctica Clínica (GPC) [Internet]. Vol. Segunda Ed. Quito; 2016. 1-81 p. Available from: salud.gob.ec
5. Roberts JM, Druzin M, August PA, Gaiser RR, Bakris G, Granger JP, et al. ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2012. 1-100 p.
6. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* [Internet]. 2016;35(3):280–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10641955.2016.1181180>

7. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2017 Aug 23];43(5):500–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.13275>
8. Diguisto C, Piver E, Gouge A Le, Eboue F, Vaillant C Le, Maréchaud M, et al. First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PlGF to predict preeclampsia in a high-risk population. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2017 Jul 3 [cited 2017 Sep 7];30(13):1514–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1183631>
9. Rodriguez A, Tuuli MG, Odibo AO. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Clin Lab Med* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Sep 11];36(2):331–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272271216300075>
10. Chang Y, Chen X, Cui HY, Li X, Xu YL. New Predictive Model at 11+0 to 13+6 Gestational Weeks for Early-Onset Preeclampsia With Fetal Growth Restriction. *LID - 1933719116669053* [pii]. *Reprod Sci*. 2016;27:1933719116669053.
11. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):171–8.
12. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2012 [cited 2017 Sep 11];31:141–6. Available from: www.karger.com
13. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen A-K, Hämläinen E, Vainio M, et

- al. 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* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Feb 11];120(1):64–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126307>
14. Souza E V, Torloni MR, Atallah AN, Dos Santos GMS, Kulay L, Sass N. Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. 2014 [cited 2017 Sep 11]; Available from: <http://www.scielo.br/pdf/bjmbr/v47n5/1414-431X-bjmbr-1414-431X20143629.pdf>
 15. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. Räisänen SH, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr 24 [cited 2017 Sep 7];12(4):e0175914. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0175914>
 16. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 May [cited 2016 Mar 13];43(5):500–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24339044>
 17. Greene MF, Solomon CG. Aspirin to Prevent Preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(7):690–1. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1708920>
 18. Roberge S, Odibo AO, Bujold E. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Clin Lab Med*. 2016;36(2):319–29.
 19. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm

- preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Sep 6 [cited 2017 Sep 28];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888591>
20. Tan MY, Koutoulas L, Wright D, Nicolaides KH, Poon LCY. Protocol for the prospective validation study: “Screening programme for pre-eclampsia” (SPREE). *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2017 Sep 11];50(2):175–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.17467>
 21. Talari H, Mesdaghinia E, Abedzadeh Kalahrودي M. Aspirin and preeclampsia prevention in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Mar 13];16(8):e17175. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4222009&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 22. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7).