

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia"

Nombre revisor: Irene Fares Bejarano. Hospital Universitario Rey Juan Carlos

1. - Artículo Original

NicolaidesKH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017 Dec 14; 377(24):2400

2.- Resumen del Artículo:

Introducción.

La preeclampsia es una causa importante de morbi-mortalidad fetal y materna, más riesgo a menor edad gestacional.

En 1979 un estudio demostró que la toma de aspirina de forma regular durante la gestación podía disminuir la posibilidad de desarrollar una preeclampsia. En años sucesivos, más de 30 estudios investigaron al beneficio de dosis bajas de aspirina (entre 50-150mg al día). Un metaanálisis de 2007 concluyó que la toma de aspirina reduce el riesgo de preeclampsia pretermino (<34 semanas de gestación) y los resultados adversos gestacionales sin aumentar el sangrado. Posteriormente se realizaron otros metaanálisis para ver el momento del inicio de la misma, concluyendo que el inicio de aspirina debe ser anterior a la semana 16.

Un nuevo metaanálisis además estudia la dosis de aspirina, concluyendo que el efecto de prevención de la aspirina sobre la preeclampsia y el RCIU es dosis dependiente, recomendando dosis de 100mg o más.

Por todo ello en Reino Unido, se recomienda el uso a dosis bajas en función una serie de factores de riesgo maternos (HTA crónica, DM tipo 1 o 2, enfermedad renal....) De esta manera se identifican alrededor de un 40% de preeclampsias pretérmino y un 33% a término, con un 11% de pacientes con cribado positivo.

En EEUU se recomienda la toma de aspirina en pacientes con más de una gestación previa con preeclampsia o una si el parto se produjo antes de la semana 34. Pero estas pacientes son solo un 0,3% de todas las gestantes, de tal manera que identifica únicamente un 5% de la preeclampsias pretermino y un 2% de las a término.

Por ello se planteo un cribado basado en factores de riesgo materno asociado a marcadores bioquímicos y biofísicos medidos en semana 11-13 de gestación, Este estudio que comprende 60000 gestantes, detectó un 76% de preeclampsias pretermino y un 38% a termino. El cribado resulta positivo en el 10% de las gestantes

El estudio ASPRE ("The Combined multimarker screening and randomized patient treatment with aspirin for evidence-based preeclampsia prevention") fue diseñado para probar la hipótesis de que en las paciente de alto riesgo (testadas según los marcadores bioquímicos y por factores de riesgo materno) la toma de 150mg al día (por la noche) de aspirina desde la semana 11-13 a la semana 36, daría lugar a una incidencia de preeclampsia pretermino de la mitad que la observada en el grupo placebo.

Métodos.

Estudio doble ciego controlado, que compara el tratamiento con aspirina (150mg) entre la semana 11-13 a la 36, frente a placebo en gestaciones únicas con alto riesgo de desarrollar preeclampsia

El algoritmo para identificar las pacientes en alto riesgo comprende: factores maternos (talla, peso, etnia....) y una serie de medidas y marcadores en semana 11-13: la tensión arterial media, valores de proteína A plasmática asociada a la gestación (PAPP-

A) , factor de crecimiento placentario (PLGF 1-2-3) y el IP medio de A uterina medido por via abdominal.

Le edad gestacional se calculo mediante el CRL.

Criterios de inclusion

- más de 18 años
- gestacion unica
- riesgo mayor de 1/100 para desarrollo de preeclapsia
- feto vivo en la eco del 1º trimestre.

El objetivo principal fue finalización de gestacion por debajo de la semana 37 por preeclampsia.

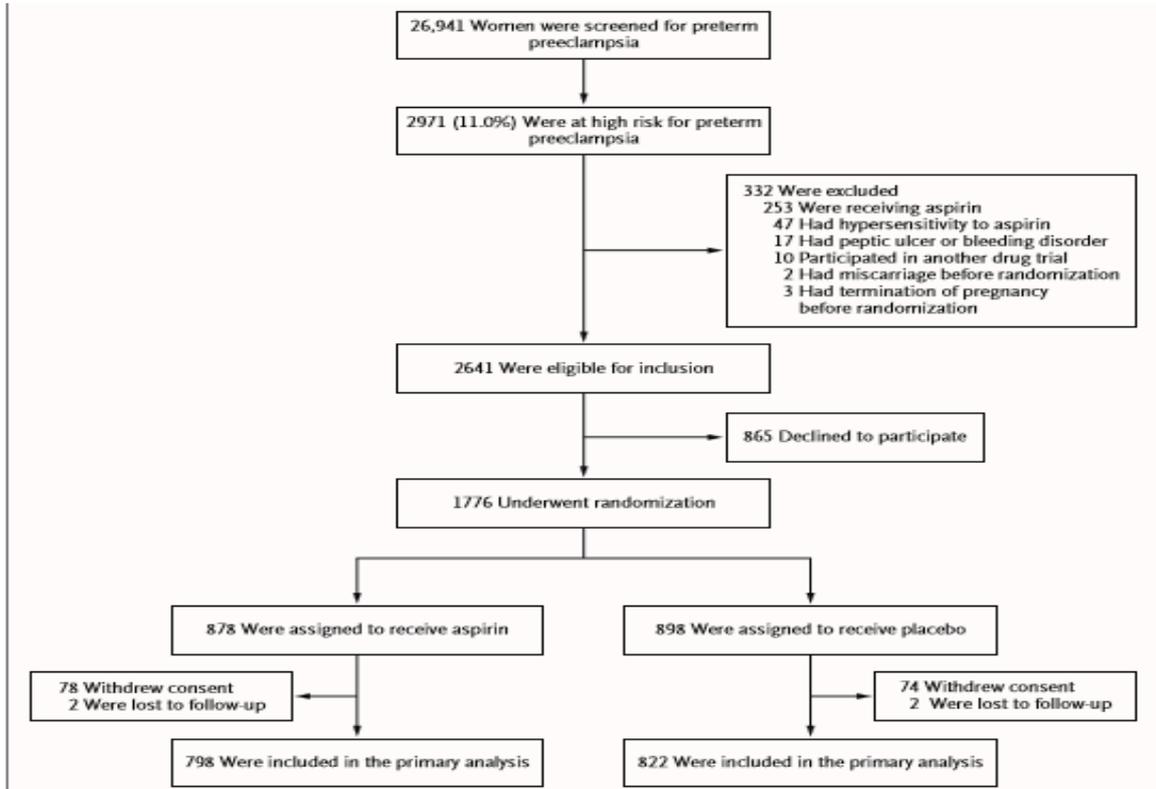
Objetivo secundario: efectos adversos por debajo de la semana 34, de la semana 37 o partir de la 37.Consideraron efectos adversos: aborto y muerte neontal, complicaciones neonatales y feto pequeño para edad gestacional.

Se consideró buena adherencia la toma del 85% de las pastillas que correspondían, intermedia entre 50-84,9% y mala por debajo del 50%

Analisis estadístico por intencion de tratar.

Resultados

En la siguiente tabla se resume el número de mujeres cribadas y finalmente las que se aleoatorizaron.



No existieron diferencias entre los grupos.

Table 1. Characteristics of the Trial Participants.*

Characteristic	Aspirin Group (N = 798)	Placebo Group (N = 822)
Gestational age at randomization — wk		
Median	12.7	12.6
Interquartile range	12.3–13.1	12.3–13.0
Age — yr		
Median	31.5	31.4
Interquartile range	27.3–35.8	26.9–35.8
Body-mass index†		
Median	26.7	26.5
Interquartile range	23.3–31.1	23.0–31.5
Race or ethnic group — no. (%)‡		
White	528 (66.2)	559 (68.0)
Black	208 (26.1)	201 (24.5)
South Asian	37 (4.6)	37 (4.5)
East Asian	13 (1.6)	16 (1.9)
Mixed race	12 (1.5)	9 (1.1)
Method of conception — no. (%)		
Natural	747 (93.6)	779 (94.8)
Assisted by use of ovulation drugs	6 (0.8)	7 (0.9)
In vitro fertilization	45 (5.6)	36 (4.4)
Cigarette smoking — no. (%)		
	57 (7.1)	59 (7.2)
Mother had preeclampsia — no. (%)		
	66 (8.3)	74 (9.0)
Medical history — no. (%)		
Chronic hypertension	49 (6.1)	61 (7.4)
Systemic lupus erythematosus	3 (0.4)	1 (0.1)
Antiphospholipid syndrome	2 (0.3)	2 (0.2)
Diabetes mellitus type 1	7 (0.9)	2 (0.2)
Diabetes mellitus type 2	8 (1.0)	8 (1.0)
Obstetrical history — no. (%)		
Nulliparous	547 (68.5)	543 (66.1)
Multiparous without preeclampsia	164 (20.6)	195 (23.7)
Multiparous with preeclampsia	87 (10.9)	84 (10.2)
Interval from last pregnancy — yr		
Median	4.2	4.6
Interquartile range	2.5–7.0	2.9–7.5
Gestational age at delivery of last pregnancy — wk		
	39 (37–40)	39 (36–40)
Risk of preterm preeclampsia as assessed at screening at 11–13 wk (95% CI) — %§		
	2.3 (1.4–4.8)	2.6 (1.5–4.8)

En relación al objetivo principal, la incidencia de preeclampsia en el grupo aspirina fue de 1,6% en comparación con un 4,3% en grupo placebo. (OR de 0,38 con IC 95% con $p < 0,05$)

En relación a los secundarios, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la siguiente tabla se desglosan.

Outcome	Aspirin Group (N = 798)	Placebo Group (N = 822)	Odds Ratio (95% or 99% CI) [⊖]
Primary outcome: preterm preeclampsia at <37 wk of gestation — no. (%)	13 (1.6)	35 (4.3)	0.38 (0.20–0.74)
Secondary outcomes according to gestational age			
Adverse outcomes at <34 wk of gestation			
Any — no. (%)	32 (4.0)	53 (6.4)	0.62 (0.34–1.14)
Preeclampsia — no. (%)	3 (0.4)	15 (1.8)	0.18 (0.03–1.03)
Gestational hypertension — no. (%)	2 (0.3)	2 (0.2)	1.02 (0.08–13.49)
Small-for-gestational-age status without preeclampsia — no./total no. (%) [†]	7/785 (0.9)	14/807 (1.7)	0.53 (0.16–1.77)
Miscarriage or stillbirth without preeclampsia — no. (%)	14 (1.8)	19 (2.3)	0.78 (0.31–1.95)
Abruption without preeclampsia — no. (%)	1 (0.1)	3 (0.4)	0.36 (0.02–7.14)
Spontaneous delivery without preeclampsia — no. (%)	12 (1.5)	12 (1.5)	1.07 (0.37–3.10)
Adverse outcomes at <37 wk of gestation			
Any — no. (%)	79 (9.9)	116 (14.1)	0.69 (0.46–1.03)
Gestational hypertension — no. (%)	8 (1.0)	7 (0.9)	1.19 (0.31–4.56)
Small-for-gestational-age status without preeclampsia — no./total no. (%) [†]	17/785 (2.2)	18/807 (2.2)	1.01 (0.42–2.46)
Miscarriage or stillbirth without preeclampsia — no. (%)	14 (1.8)	19 (2.3)	0.78 (0.31–1.95)
Abruption without preeclampsia — no. (%)	2 (0.3)	4 (0.5)	0.52 (0.06–4.91)
Spontaneous delivery without preeclampsia — no. (%)	40 (5.0)	49 (6.0)	0.83 (0.47–1.47)
Adverse outcomes at ≥37 wk of gestation			
Any — no. (%)	178 (22.3)	171 (20.8)	1.12 (0.82–1.54)
Preeclampsia — no. (%)	53 (6.6)	59 (7.2)	0.95 (0.57–1.57)
Gestational hypertension — no. (%)	72 (9.0)	62 (7.5)	1.24 (0.78–1.98)
Small-for-gestational-age status without preeclampsia — no./total no. (%) [†]	54/785 (6.9)	56/807 (6.9)	1.00 (0.60–1.66)
Stillbirth without preeclampsia — no. (%)	2 (0.3)	2 (0.2)	1.01 (0.08–13.40)
Abruption without preeclampsia — no. (%)	2 (0.3)	2 (0.2)	1.05 (0.08–13.92)

En relación a los eventos adversos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al igual que en los % de adherencia al tratamiento.

3.- Comentario:

En el presente estudio, se demuestra una reducción significativa de la incidencia de preeclampsia en las gestaciones de alto riesgo (identificadas en el 1º trimestre) con la toma de aspirina 150mg cada 24h en relación a placebo. No se encuentran diferencias en los grupos para otros eventos adversos y complicaciones, pero recuerdan que el estudio no estaba diseñado para esto.

En el estudio además se apoya la teoría de que el inicio del tratamiento con aspirina debe ser antes de la semana 16.

Se recomienda dosis de 150mg ya que parece que el efecto de la aspirina es dosis dependiente y además las dosis bajas de 85mg no tienen efecto sobre la función placentaria en un tercio de las gestantes. La toma debe ser preferiblemente por la noche ya que parece ser más potente su efecto para reducir la incidencia de preeclampsia.

Se puede consultar el algoritmo de predicción de preeclampsia en el siguiente link

http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1704559/suppl_file/nejmoa1704559_appendix.pdf