



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones

Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005, Número 2

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd. Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.



ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	3
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	3
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	4
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	5
CALIDAD METODOLÓGICA.....	5
RESULTADOS.....	5
DISCUSIÓN.....	6
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	7
AGRADECIMIENTOS.....	8
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	8
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	8
SINOPSIS.....	8
REFERENCIAS.....	8
TABLAS.....	18
Characteristics of included studies.....	18
Characteristics of excluded studies.....	34
Characteristics of ongoing studies.....	39
CARÁTULA.....	39
COMENTARIOS Y CRITICAS.....	40
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	42
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	45
01 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún antiplaquetario (divididos en subgrupos según riesgo materno).....	45
01 Hipertensión inducida por el embarazo.....	45
02 Preeclampsia con proteinuria.....	46
03 Eclampsia.....	47
04 Muerte materna.....	47
05 Desprendimiento placentario.....	48
06 Cesárea.....	49
07 Inducción del trabajo de parto.....	49
08 Ingreso de la mujer en el hospital durante el embarazo.....	50
09 Parto prematuro (< 37 semanas).....	50
10 Parto prematuro (subgrupos según edad gestacional).....	51
11 Muertes fetales y neonatales.....	52
12 Muertes fetales, neonatales, de lactantes y niños (subgrupos según momento de la muerte).....	53
13 Muertes después del alta hospitalaria.....	54

14 Pequeño para la edad gestacional (cualquier definición).....	55
15 Pequeño para la edad gestacional (subgrupos según gravedad).....	56
16 Peso al nacer < 2500 g.....	57
17 Ingreso en una unidad de cuidados especiales neonatales.....	57
18 Hemorragia intraventricular.....	58
19 Otra hemorragia neonatal.....	58
20 Consulta no habitual del niño con el médico general.....	59
21 Niño ingresado en el hospital.....	59
22 Problemas del desarrollo a los 18 meses.....	60
23 Problemas del comportamiento a los 18 meses.....	61
24 Malformaciones a los 18 meses.....	61
25 Crecimiento a los 18 meses.....	61
02 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún antiplaquetario (divididos en subgrupos según edad gestacional al ingreso).....	62
01 Hipertensión inducida por el embarazo.....	62
02 Preeclampsia con proteinuria.....	63
03 Desprendimiento placentario.....	64
04 Parto prematuro.....	65
05 Muerte fetal, neonatal o infantil.....	66
06 Pequeño para la edad gestacional.....	67
03 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún tratamiento (divididos según uso de placebo).....	68
01 Hipertensión inducida por el embarazo.....	68
02 Preeclampsia con proteinuria.....	69
03 Desprendimiento placentario.....	70
04 Parto prematuro.....	71
05 Muerte fetal, neonatal o infantil.....	72
06 Pequeño para la edad gestacional.....	73
04 Aspirina versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según dosis).....	74
01 Hipertensión inducida por el embarazo.....	74
02 Preeclampsia con proteinuria.....	75
03 Desprendimiento placentario.....	76
04 Parto prematuro.....	77
05 Muerte fetal, neonatal o infantil.....	78
06 Pequeño para la edad gestacional.....	79
05 Agente antiplaquetario + otros agentes versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según tipo de agente).....	80
01 Preeclampsia con proteinuria.....	80
02 Muerte fetal o neonatal.....	80

Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones

Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF

Esta revisión debería citarse como:

Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación más reciente: 24 de noviembre de 2003

Fecha de la modificación significativa más reciente: 22 de julio de 2003

RESUMEN

Antecedentes

La preeclampsia se asocia con la producción intravascular deficiente del vasodilatador prostaciclina y con la producción excesiva de tromboxano, un vasoconstrictor derivado de las plaquetas y estimulante de la agregación plaquetaria. Estas observaciones llevan a las hipótesis de que los agentes antiplaquetarios, particularmente las dosis bajas de aspirina, pueden prevenir o retardar el desarrollo de la preeclampsia.

Objetivos

Evaluar la efectividad y la seguridad de los agentes antiplaquetarios cuando se administran a mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia.

Estrategia de búsqueda

Se buscó en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (septiembre de 2003), el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (La Cochrane Library, Número 2, 2003), EMBASE (1994 a 2003) y se realizaron búsquedas manuales en las actas de congresos de las European Societies for the Study of Hypertension in Pregnancy (Asociaciones Europeas para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo).

Criterios de selección

Todos los ensayos aleatorios que comparaban agentes antiplaquetarios con placebo o ningún agente antiplaquetario durante el embarazo. Se excluyeron los estudios con diseños cuasialeatorios. Las participantes fueron mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar preeclampsia. Las intervenciones fueron comparaciones de un agente antiplaquetario (como dosis bajas de aspirina o dipiridamol) con placebo o ningún agente antiplaquetario.

Recopilación y análisis de datos

Dos revisores evaluaron los ensayos para la inclusión en la revisión y extrajeron los datos. Los datos se introdujeron en el software Review Manager y se verificaron en dos ocasiones.

Resultados principales

Se han incluido en esta revisión 51 ensayos con 36 500 mujeres. Existe una reducción del 19% en el riesgo de preeclampsia asociada con el uso de agentes antiplaquetarios ((43 ensayos, 33 439 mujeres; riesgo relativo (RR) 0,81; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,75 a 0,88); número necesario a tratar (NNT) 69 (51; 109)).

Veintiocho ensayos (31 845 mujeres) informaron partos prematuros. Existe una pequeña reducción (7%) en el riesgo de parto antes de las 37 semanas completas ((RR 0,93; IC del 95%: 0,89 a 0,98); NNT 83 (50; 238)). Se informaron muertes fetales o neonatales en 38 ensayos (34 010 mujeres). En total, las muertes de recién nacidos se redujeron en un 16% en el grupo antiplaquetario (RR 0,84; IC del 95%: 0,74 a 0,96); NNT 227 (128; 909)). En 32 ensayos se informaron niños pequeños para la edad gestacional (24 310 mujeres), con una reducción del riesgo de un 8% (RR 0,92; IC del 95%: 0,85 a 1,00). No hubo diferencias significativas entre los grupos tratamiento y control con respecto a las medidas de resultado.

Conclusiones de los autores

Los agentes antiplaquetarios representados en esta revisión, en su mayor parte, por dosis bajas de aspirina, presentan beneficios leves a moderados cuando se utilizan para prevenir la preeclampsia. Se necesita más información para evaluar qué mujeres tienen más probabilidades de beneficiarse, cuál es el mejor momento para comenzar el tratamiento y en qué dosis.



ANTECEDENTES

La preeclampsia se define como hipertensión asociada con proteinuria (Gifford 1990). Ocurre en la segunda mitad del embarazo y complica entre un 2% y un 8% de los embarazos (WHO 1988). La preeclampsia también puede afectar a otros órganos maternos y causar problemas en hígado, riñones y cerebro, así como en el sistema de la coagulación. Debido a que también involucra a la placenta, aumentan los riesgos para el niño. Los más frecuentes son el crecimiento deficiente debido al suministro inadecuado de sangre por la placenta dañada y los problemas de prematuridad (relacionados con la aparición espontánea del trabajo de parto prematuro o con el parto precoz para proteger a la madre o al feto).

La hipertensión es frecuente durante el embarazo y alrededor del 10% de las mujeres presentarán registros de presión arterial por encima de lo normal en algún momento antes del parto. Para las mujeres que desarrollan hipertensión arterial sin proteinuria u otra complicación, el resultado del embarazo es muy similar al de las mujeres con presión arterial normal. La hipertensión arterial sola que ocurre por primera vez durante el embarazo se conoce como hipertensión inducida por el embarazo, o hipertensión gestacional. Una de las dificultades del tratamiento de las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo es que es muy frecuente y no hay una manera confiable de predecir en qué casos evolucionará hacia enfermedades más graves. Por lo tanto, un gran número de estas mujeres ingresa en los hospitales o en unidades de asistencia ambulatoria para evaluarlas o recibir atención prenatal diseñada para mujeres de alto riesgo. Las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia leve generalmente se sienten bien. Sólo cuando la presión arterial es muy alta (mayor de 170 mm Hg sistólicos o mayor que 110 mm Hg diastólicos) o presentan síntomas de preeclampsia grave, como cefalea, dolor epigástrico o trastornos visuales, pueden sentir malestar.

Aunque para la mayoría de las mujeres los resultados después de la preeclampsia o la eclampsia (la aparición poco frecuente de convulsiones que se agrega a la preeclampsia) son buenos, en particular en el mundo desarrollado, estas enfermedades son todavía causas importantes de mortalidad materna. Más de medio millón de mujeres mueren cada año por causas relacionadas con el embarazo y el 99% de estas muertes ocurren en países en desarrollo (Rosenfield 1985; Mahler 1987). Se estima que de un 10% a un 15% de las muertes maternas en los países en desarrollo se asocian con trastornos hipertensivos del embarazo (Duley 1992), al igual que el 15% de las muertes

obstétricas directas en el Reino Unido (Dept of Health 1998). También aumenta la mortalidad perinatal (Ananth 1995; Dept of Health 1996). Hay poca información de buena calidad acerca de la morbilidad en madres o recién nacidos, pero es probable que ésta también sea alta.

El origen de la preeclampsia es probablemente la implantación defectuosa de la placenta al inicio del embarazo. Se cree que la lesión primaria es la invasión trofoblástica deficiente de las arterias espirales uterinas durante el segundo trimestre, que causa una subperfusión de la circulación entre el útero y la placenta, con reducción consiguiente del flujo sanguíneo a través de la placenta (isquemia placentaria) (Redman 1991). Se cree que el daño placentario resultante provoca la liberación de factores en la circulación materna, que son responsables del síndrome materno. Al inicio del curso de la enfermedad puede ocurrir la activación plaquetaria y del sistema de coagulación, antes de que se desarrollen los síntomas clínicos (Redman 1978; Janes 1995). En la preeclampsia se ha demostrado una producción intravascular deficiente del vasodilatador prostaciclina, con producción excesiva de tromboxano, un vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria derivado de las plaquetas (Bussolino 1980). Estas observaciones llevaron a las hipótesis de que los agentes antiplaquetarios y particularmente las dosis bajas de aspirina, pueden prevenir o retrasar el desarrollo de la preeclampsia y, para las mujeres con el trastorno, pueden reducir el riesgo de eventos adversos.

Estas hipótesis se probaron por primera vez en varios ensayos aleatorios pequeños que informaron beneficios sorprendentes para la reducción del riesgo de hipertensión y proteinuria. Los ensayos fueron demasiado pequeños para proporcionar información confiable acerca de otros resultados más significativos, como mortalidad perinatal, aunque hubo informes anecdóticos de mujeres expuestas a aspirina que sugerían beneficios alentadores. Además, no había información acerca de los riesgos potenciales de este tratamiento, como la posibilidad de sangrado de la mujer y el recién nacido y los posibles efectos adversos sobre el recién nacido y su desarrollo. Los resultados alentadores de los primeros ensayos de dosis bajas de aspirina hicieron que se realizaran varios ensayos grandes en diversas partes del mundo. Sin embargo, antes de que estos resultados estuvieran disponibles, ya estaba relativamente generalizado el uso de dosis bajas de aspirina para mujeres con alto riesgo de preeclampsia.

Se han ingresado más de 30 000 mujeres embarazadas en ensayos aleatorios que evalúan dosis bajas de aspirina. Anteriormente, varias revisiones sistemáticas han intentado

resumir estos resultados (Imperiale 1991; Sharts-Engel 1992; Sanchez-Ramos 1994; Collins 1995; Rey 1996; Leitich 1997), pero ninguna está completa o actualizada. No obstante, ha habido un consenso razonable en que, aunque la dosis baja de aspirina parece ser segura, no es completamente efectiva para proteger a las mujeres con riesgo leve a moderado de desarrollar preeclampsia (BroughtonPipkin 1996). Sin embargo, todavía hay varios aspectos controversiales. Éstos incluyen si los agentes antiplaquetarios son beneficiosos para las mujeres con riesgo particularmente alto de desarrollar preeclampsia grave (por ejemplo, aquellas con antecedentes de enfermedad grave de aparición temprana o diabetes) y si la dosis, el tipo de preparación o el comienzo del tratamiento al inicio del embarazo son factores que influyen sustancialmente sobre la efectividad. Además, existen preocupaciones con respecto a que el entusiasmo por el uso de dosis bajas de aspirina pueda haber causado la publicación rápida de ensayos positivos pequeños en revistas con perfil alto y la realización de pequeños ensayos negativos que tardan más tiempo en aparecer y sólo lo hacen en publicaciones menos conocidas (BroughtonPipkin 1996).

Se ha sugerido una amplia variedad de otras intervenciones para la posible prevención de la preeclampsia. Otras revisiones Cochrane cubren la administración de suplementos de calcio (Atallah 2003), suplementos de magnesio (Makrides 2003), ingesta de proteínas (Kramer 2003; Kramer 2003a), asesoramiento nutricional (Kramer 2003b) e ingesta de sal (Duley 2003). Hay revisiones en preparación sobre el uso de aceite de pescado y otros precursores de prostaglandinas (Makrides 2003a) y antioxidantes. Aunque algunas de estas intervenciones son alentadoras, hasta la fecha ninguna ha demostrado con claridad presentar beneficios valiosos desde el punto de vista clínico.

Los objetivos de esta revisión son (i) identificar tantos ensayos sobre antiplaquetarios, publicados e inéditos, como sea posible y (ii) estimar los beneficios y riesgos de los agentes antiplaquetarios cuando se utilizan para prevenir la preeclampsia. Actualmente otra revisión cubre los agentes antiplaquetarios para el tratamiento de la preeclampsia (actualización en curso).

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad y seguridad de los agentes antiplaquetarios, como aspirina y dipiridamol, en mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia. Estos efectos se evaluaron para los siguientes subgrupos:

- (a) mujeres con riesgo moderado, en lugar de alto, de desarrollar preeclampsia (como se define en tipos de participantes);
- (b) mujeres asignadas de forma aleatoria en la primera mitad del embarazo, en lugar de la segunda (antes o después de las 20 semanas de gestación);
- (c) si se utilizaron 75 mg o menos de aspirina, en lugar de utilizar más de 75 mg;
- (d) si se utilizó placebo para el grupo control.

En caso de que los antiplaquetarios fueran efectivos, el segundo objetivo fue determinar cuáles de estos agentes fue mejor y comparar los agentes antiplaquetarios con otras intervenciones. En estos momentos estos análisis no se incluyen en la revisión.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Todos los ensayos aleatorios que comparan agentes antiplaquetarios con placebo o ningún agente antiplaquetario durante el embarazo y los ensayos que comparan un agente antiplaquetario con otro o con otras intervenciones. Se excluyeron los estudios con diseños cuasialeatorios.

Tipos de participantes

Mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar preeclampsia. El riesgo alto y el moderado a leve se definen más adelante en los métodos.

Tipos de intervención

Comparaciones de cualquier agente antiplaquetario (como dosis bajas de aspirina o dipiridamol) con placebo o ningún agente antiplaquetario. Éstas fueron independientes de la dosis y duración del tratamiento o del modo de administración y sin tener en cuenta si se combinó con otro agente.

Se incluyeron en la estrategia de búsqueda las comparaciones de un agente antiplaquetario con otro y de antiplaquetarios con otras intervenciones, pero estos estudios se excluyeron de los análisis. Los mismos se incluirán en futuras actualizaciones de la revisión.

Tipos de medidas de resultado

Para las mujeres

Muerte, preeclampsia, parto electivo (inducción del trabajo de parto o cesárea electiva), cesárea (emergencia más electiva), episodios de hemorragia (como desprendimiento de la placenta, hemorragia previa al parto, hemorragia postparto, complicaciones de la anestesia epidural, necesidad de transfusión), medidas de morbilidad materna grave (como eclampsia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada) y eventos adversos poco frecuentes (como ceguera temporal, trastornos psiquiátricos importantes).

Para los niños

Muerte (mortinato, neonatal o lactante), edad gestacional al nacer, restricción del crecimiento (determinado preferentemente mediante el peso menor al tercer percentilo para la edad gestacional, o de lo contrario, el percentilo más extremo disponible), episodios de hemorragia (como hemorragia intraventricular), desarrollo del recién nacido y del niño (como parálisis cerebral, retraso cognitivo, sordera y ceguera).

Uso de los recursos del servicio sanitario

Para la mujer

Ingreso prenatal al hospital, visitas a las unidades de atención ambulatoria, uso de cuidados intensivos, asistencia respiratoria y diálisis.

Para el recién nacido

Ingreso en la unidad cuidados especiales e intensivos neonatales, duración de la asistencia respiratoria mecánica, estancia hospitalaria y evolución y necesidades especiales después del alta.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Realizamos búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) (septiembre 2003).

El Coordinador de Búsqueda de Ensayos mantiene el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto, que contiene ensayos identificados desde:

1. Búsquedas trimestrales en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL);
2. búsquedas mensuales en MEDLINE;
3. búsquedas manuales en 30 revistas y en los resúmenes de los principales congresos;
4. búsqueda semanal de información actualizada en 37 revistas adicionales.

Los detalles sobre las estrategias de búsqueda en CENTRAL y MEDLINE, la lista de revistas consultadas manualmente y los resúmenes de los congresos, así como la lista de revistas revisadas por medio del servicio de información actualizada se pueden encontrar en la sección "Estrategias de búsqueda para la identificación de estudios" dentro de la información editorial sobre el Grupo Cochrane de Embarazo y Parto.

A los ensayos identificados a través de las actividades de búsqueda descritas más arriba se les asigna un código (o códigos) dependiendo del tema. Los códigos están relacionados con los temas de la revisión. El Coordinador de Búsqueda de Ensayos busca el registro para cada revisión utilizando estos códigos en lugar de palabras clave.

Además, se buscó en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (La Cochrane Library, Número 2, 2003) los términos "pregnan*" "preeclamp*" "pre-eclamp*" "aspirin antiplatelet". Se hicieron búsquedas en EMBASE (1994 hasta 2003) utilizando la estrategia:

1. pregn*
2. aspirin
3. #1 and #2
4. antiplatelet
5. #1 and (#2 or #4)
6. pre-eclam*
7. preeclam*
8. #6 or #7

9. #5 and #8
10. random*
11. controlled-clinical-trial in pt
12. #10 or #11
13. #9 and #12

Además, se realizaron búsquedas manuales en las actas de congresos de las International and European Societies for the Study of Hypertension in Pregnancy hasta el año 2002.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Dos revisores evaluaron de manera independiente y sin cegamiento los ensayos para su inclusión en la revisión. Para la revisión inicial, cuatro revisores (Lelia Duley, David Henderson-Smart, Marian Knight, James King) trabajaron en pares y cada par evaluó la mitad de las citas. Cualquier diferencia de opinión con respecto a la inclusión de los ensayos se resolvió mediante debate entre los pares de revisores. De no poder resolver las diferencias, se consultó con el otro par. Para esta actualización, dos revisores (Lelia Duley, David Henderson-Smart) evaluaron de forma independiente las citas para su inclusión.

La validez de cada ensayo incluido se evaluó según los criterios explicados en el Manual Cochrane, con un grado asignado a cada ensayo sobre la base del encubrimiento de la asignación: A (adecuado), B (dudoso) o C (claramente inadecuado). En los casos en que el método de encubrimiento de la asignación fue dudoso, se intentó establecer contacto con los autores para obtener detalles adicionales. Se excluyeron los diseños cuasialeatorios, como son la asignación alternada y el uso de números registro.

El cegamiento y la integridad del seguimiento para cada resultado se evaluaron mediante los siguiente criterios:

Integridad del seguimiento

- (A) menos del 3% de participantes excluidos;
- (B) 3% - 9.9% de participantes excluidos;
- (C) 10% a 19,9% de participantes excluidas.

Excluido

De no ser posible presentar los datos según intención de tratar (intention-to-treat) o si se excluyó más del 20% de las participantes.

Se incluyeron los datos del seguimiento de mujeres y niños a largo plazo, en los que las pérdidas del seguimiento fueron mayores del 20%, siempre que se informara que fue improbable un sesgo significativo entre los grupos. Se documentó la integridad del seguimiento para estos estudios, así como cualquier resultado.

Cegamiento de la evaluación del resultado

- (A) doble ciego; médico y mujer cegados a la asignación;
- (B) simple ciego; médico o mujeres cegados a la asignación;

(C) sin cegamiento o sin mencionar el cegamiento de la asignación.

Dos revisores obtuvieron los datos en forma independiente, mediante formularios previamente preparados para la obtención de los datos. Nuevamente, para la revisión inicial trabajaron cuatro revisores en pares (Lelia Duley, David Henderson-Smart, Marian Knight, James King) y cada uno obtuvo datos de la mitad de los ensayos. Los desacuerdos se resolvieron mediante debate. Si los revisores no estaban de acuerdo, los datos se excluyeron hasta conseguir aclaraciones adicionales de los autores. Para la actualización, dos revisores (Lelia Duley, David Henderson-Smart) extrajeron datos de forma independiente y resolvieron los desacuerdos mediante debate con otros dos revisores (Marian Knight, James King). Cuando fue posible, se obtuvieron los datos presentados en gráficos y valores, pero sólo se incluyeron si dos revisores obtenían de manera independiente el mismo resultado. Debido a los desacuerdos, toda la introducción de los datos se verificó en dos ocasiones. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el software (RevMan 2003) y los resultados se presentaron como riesgo relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y número necesario a tratar (1/DR).

Se programaron análisis de subgrupos para los resultados principales según:

1. Riesgo materno de preeclampsia al ingreso en el ensayo: Las mujeres se clasificaron como alto riesgo si tenían uno o más de los siguientes: preeclampsia grave anterior, diabetes, hipertensión crónica, nefropatía o enfermedad autoinmune. Se definió riesgo moderado como cualquier otro factor de riesgo, particularmente primer embarazo, ascenso leve en la presión arterial sin proteinuria, ecografía Doppler de arterias uterinas anormales, prueba positiva de cambios de posición, embarazos múltiples, antecedente familiar de preeclampsia grave y adolescencia. Cuando el riesgo fue poco claro o no se especificó, se clasificó a las mujeres como riesgo moderado/leve.
2. Edad gestacional al ingresar en el ensayo: antes o después de las 20 semanas de gestación.
3. Tipo de agente antiplaquetario (aspirina y todos los demás tipos).
4. Según dosis de aspirina (75 mg o menos y más de 75 mg).
5. Controlado con placebo o no.

Se describió la relación entre el tamaño del ensayo y el tiempo de publicación del ensayo para evaluar potenciales sesgos por desfase temporal. También se utilizaron distribuciones en embudo (funnel plot) para comparar el tamaño de la muestra con la dirección y el tamaño del efecto del tratamiento.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los detalles de cada ensayo aparecen en la tabla "Características de los estudios incluidos".

En la revisión se incluyeron 51 ensayos con más de 36 500 mujeres. En 15 ensayos se informaron los datos para menos de

50 mujeres, ocho ensayos informaron datos para 50 a 99 mujeres, 19 ensayos tuvieron de 100 a 999 mujeres y en nueve ensayos participaron 1000 mujeres o más.

Hubo un amplio rango de riesgo de preeclampsia entre las mujeres de los diferentes ensayos y, en muchos estudios, entre las mujeres del mismo ensayo. Varios ensayos incluyeron mujeres con hipertensión arterial, sin proteinuria (Israel 1990; India 1993; Italy 1993; India 1994; India 1999)

Las intervenciones variaron en cuanto a la dosis de aspirina, edad gestacional al inicio y uso de otros tratamientos. En 44 ensayos, se comparó aspirina sola con placebo o ningún tratamiento. De los restantes, cuatro utilizaron una combinación de aspirina y dipiridamol o dipiridamol solo versus control (France 1985; S Africa 1988; France 1990; EPREDA 1991), un ensayo pequeño utilizó heparina y dipiridamol versus control (Australia 1995a), otro combinó aspirina con vitaminas C y E y aceite de pescado (Venezuela 2000) y otro comparó clorhidrato de ozagrel con placebo (Japan 1999).

La mayoría de los ensayos informó datos para preeclampsia, parto prematuro, muerte perinatal y recién nacido pequeño para la edad gestacional.

En total, se excluyeron 51 estudios de la revisión. Los razones de la exclusión se listan en la "Tabla de estudios excluidos".

CALIDAD METODOLÓGICA

Los detalles de cada ensayo aparecen en la tabla de los estudios incluidos.

Existe una gran variación en la calidad de los estudios. Los estudios de menor calidad fueron principalmente los primeros ensayos pequeños y los estudios grandes más recientes tendían a ser de mejor calidad. Para muchos de los estudios más pequeños, no está claro si el ocultamiento de la asignación al ingresar en el ensayo fue adecuado. Sin embargo, la mayoría de los ensayos utilizó alguna forma de placebo. Ninguno de los ensayos pequeños sin placebo intentó cegar la evaluación del resultado.

RESULTADOS

En total, se incluyen en esta revisión 51 ensayos con más de 36 500 mujeres. De estos ensayos, dos (Italy 1993; CLASP 1994) incluyeron brazos de prevención y tratamiento. El brazo de tratamiento para CLASP incluyó mujeres con preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino y estos datos se presentarán en la revisión planificada de antiplaquetarios para el tratamiento de la preeclampsia. En Italy 1993 el brazo de tratamiento incluyó mujeres con hipertensión sola o restricción del crecimiento intrauterino, por lo que estos datos son elegibles para esta revisión.

Hipertensión inducida por el embarazo

No hay diferencias generales en el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo en los 31 ensayos (21 754 mujeres) que informan este resultado (riesgo relativo (RR) 0,98; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,90 a 1,06). Hay una reducción estadísticamente significativa del riesgo en un subgrupo preespecificado: mujeres de alto riesgo (nueve ensayos que incluyeron 647 mujeres, RR 0,60; IC del 95%: 0,44 a 0,83).

Preeclampsia con proteinuria

En total, hay una reducción del 19% en el riesgo de preeclampsia asociada con el uso de agentes antiplaquetarios ((43 ensayos con 33 439 mujeres, RR 0,81; IC del 95%: 0,75 a 0,88), DR -1,4% (-2,0%; -0,9%), NNT 69 (51; 109)). Esta reducción es estadísticamente significativa, independientemente del riesgo moderado o alto de la mujer, edad gestacional al ingresar en el ensayo, si fue en un ensayo controlado con placebo o qué dosis se utilizó. En los ocho ensayos (1451 mujeres) que no se controlaron con placebo, la estimación puntual para la reducción de la preeclampsia fue más extrema (RR 0,46; IC del 95%: 0,30 a 0,70).

Hay una mayor reducción del riesgo de preeclampsia con proteinuria en los 19 ensayos de 4965 mujeres que evaluaron más de 75 mg/día de aspirina (RR 0,49; IC del 95%: 0,38 a 0,65), al compararlos con los 21 ensayos de 28 352 mujeres que evaluaron menos de 75 mg/día de aspirina (RR 0,86; IC del 95%: 0,79 a 0,93). No hay ensayos de comparación directa de diferentes dosis de aspirina. Pocos ensayos muy pequeños combinaron agentes antiplaquetarios con otros agentes. Debido a los números pequeños, los resultados de este subgrupo deben interpretarse con cuidado.

Desprendimiento placentario

No hubo diferencias generales en el riesgo de desprendimiento placentario en los 16 ensayos (25 806 mujeres) que contribuyen con datos para el análisis de este resultado (RR 1,06; IC del 95%: 0,85 a 1,32).

Parto prematuro

En total, en los 28 ensayos que informan este resultado (31 845 mujeres), hubo una reducción pequeña (7%) en el riesgo de parto antes de las 37 semanas completas ((RR 0,93; IC del 95%: 0,89 a 0,98), DR -1,2% (-2,0%; -0,4%), NNT 83 (50; 238)). El tamaño de esta reducción fue similar en todos los subgrupos. No hubo pruebas suficientes para establecer conclusiones firmes acerca del efecto sobre el parto con menos de 34 semanas o menos de 32 semanas de gestación.

Cualquier muerte informada, nacimiento de mortinatos, mortalidad neonatal o infantil

Treinta ocho ensayos (34 010 mujeres) informaron nacimientos de mortinatos, muertes neonatales o infantiles. Cuando se analizan las muertes informadas juntas, independientemente de cuándo ocurrió la muerte, hay una reducción del 16% en el riesgo de muerte en el grupo con antiplaquetarios ((RR 0,84; IC del 95%: 0,74 a 0,96), DR -0,4% (-0,8%; 0,1%), NNT 227 (128; 909)). El tamaño de esta reducción fue similar en todos los subgrupos, salvo en los ensayos que incluían mujeres de

alto riesgo (17 ensayos, 4646 mujeres, RR 0,68; IC del 95%: 0,53 a 0,87) y en los ensayos que no usaron placebo (ocho ensayos, 1629 mujeres, RR 0,56; IC del 95%: 0,33 a 0,94). En todos los subgrupos los intervalos de confianza del 95% de los RR se superponen.

Al clasificar las muertes según el momento en que sucedieron (mortinato, muerte perinatal, muerte neonatal), no hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte en cualquiera de las categorías.

Pequeño para la edad gestacional

En 32 ensayos (24 310 mujeres) hubo una reducción del 8% en el riesgo de nacimientos de niños pequeños para la edad gestacional, de significación marginal (RR 0,92; IC del 95%: 0,85 a 1,00). Los resultados fueron similares en todos los subgrupos.

Otros resultados

No hay diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y control en cuanto al riesgo de eclampsia (12 ensayos, 14 977 mujeres), muerte materna (dos ensayos, 12 709 mujeres), cesárea (23 ensayos, 29 406 mujeres), inducción del trabajo de parto (cinco ensayos, 19 295 mujeres), ingreso previo al parto (dos ensayos, 9323 mujeres), peso al nacer menor de 2500 gr (seis ensayos, 7577 lactantes), ingreso a la unidad de cuidados especiales neonatales (15 ensayos, 29 092 lactantes), hemorragia intraventricular (10 ensayos, 26 184 lactantes) u otras hemorragias neonatales (siete ensayos, 23 591 lactantes).

Dos ensayos siguieron a los niños hasta la primera infancia (Italy 1993; CLASP 1994). En uno, (CLASP 1994) no hubo diferencias evidentes entre los grupos tratamiento y control en cuanto a medidas de salud y desarrollo a los 12 a 18 meses. El otro (Italy 1993) informó un riesgo más alto de problemas motores gruesos y finos a los 18 meses al comparar los niños del grupo tratamiento con los niños control (15/427 versus 26/361, RR 0,47; IC del 95%: 0,25 a 0,89). Sin embargo, este resultado debe interpretarse con cuidado, ya que el 27% de los niños se perdió del seguimiento.

DISCUSIÓN

Todavía existe una considerable controversia acerca del valor de la aspirina para prevenir la preeclampsia. Esta revisión resume los datos de más de 36 500 mujeres. Demuestra que, aunque los beneficios no son tantos como se esperaba a comienzos de los años noventa, la dosis baja de aspirina reduce el riesgo de preeclampsia y sus consecuencias. Sin embargo, como estos beneficios son leves a moderados, se necesitan otras investigaciones para ayudar a determinar a qué mujeres se debería administrar aspirina.

Los agentes antiplaquetarios (principalmente aspirina en esta revisión) se asocian con una reducción moderada (19%) en el riesgo de preeclampsia. Los intervalos de confianza para esta estimación puntual sugieren que el efecto verdadero podría ser

una reducción tan alta como el 25%, o tan baja como el 12%. Sin embargo, los intervalos de confianza para este resultado, incluyen todos los valores de reducción en el riesgo de muerte asociada con aspirina desde el 26% hasta sólo el 4%. Para las mujeres con riesgo alto al ingresar en el ensayo, los agentes antiplaquetarios se asocian con una reducción del 27% en el riesgo de preeclampsia (IC del 95%: reducción de 36% a 17%). Para las mujeres con riesgo moderado, los agentes antiplaquetarios se asocian con una reducción del 15% en el riesgo de preeclampsia (IC del 95%: reducción de 23% a 6%). En otras palabras, es necesario tratar a 68 mujeres (IC del 95%: 50 a 109 mujeres) para prevenir un caso de preeclampsia. Para las mujeres con alto riesgo, esto desciende a 18 mujeres que es necesario tratar para prevenir un caso de preeclampsia (IC del 95%: 13 a 30 mujeres) y para las mujeres con riesgo moderado, aumenta a 118 mujeres (IC del 95%: 74 a 303 mujeres).

El riesgo de muerte del niño, antes o después del parto, se reduce en un 16%. Existe una pequeña reducción general (7%) en el riesgo de parto prematuro, pero al parecer esta se extiende al riesgo de cualquier parto antes de las 37 semanas, sin que haya pruebas de una reducción en el parto antes de las 32 semanas. La pequeña reducción (8%) en el riesgo de tener un recién nacido pequeño para la edad gestacional es de significación estadística dudosa.

Se ha sugerido que las alentadoras revisiones sistemáticas anteriores sobre el tratamiento antiplaquetario pueden haber reflejado sesgos de publicación (BroughtonPipkin 1996). Los gráficos (llamados distribuciones en embudo (funnel plot)) del tamaño del efecto contra el tamaño de la muestra para cada uno de los ensayos, han sido sistemáticamente asimétricos, lo que sugiere que pueden faltar ensayos negativos pequeños. En esta revisión, la mayoría de los ensayos positivos pequeños se publicaron en los años ochenta y principios de los noventa. Es posible que todavía no se hayan publicado ensayos negativos pequeños realizados en ese momento. Es interesante señalar que la mayor parte de los estudios pequeños realizados recientemente que se han agregado a esta actualización, también son positivos. Por ello la distribución en embudo (funnel plot) de los datos de preeclampsia todavía es asimétrica. Sin embargo, la distribución en embudo (funnel plot) de los datos sobre nacimientos de mortinatos y muertes neonatales es simétrica. Debe señalarse que el sesgo de publicación no es la única causa de asimetría en la distribución en embudo (funnel plot) y que también puede deberse a diferencias en las características maternas en los ensayos pequeños, comparados con los ensayos grandes.

Aunque todos los subgrupos presentados en esta revisión estaban preespecificados, los resultados deben interpretarse con cuidado. El gran número de subgrupos y resultados significa que, al menos, algunos resultados estadísticamente significativos sólo pueden reflejar la influencia del azar (con un valor de p de 0,05, puede esperarse que uno de cada 20 sean positivos, netamente por casualidad). También es posible obtener conclusiones falsas debidas al sesgo cuando solamente una

proporción de los ensayos elegibles informó un resultado particular y hay un gran número de mujeres que faltan.

Para prevenir o retrasar la aparición de la preeclampsia, puede ser necesario comenzar con aspirina antes de que se complete la implantación y la invasión del trofoblasto. En esta revisión, se presentan los datos antes y después de las 20 semanas y hay pocas pruebas de diferencias valiosas desde el punto de vista clínico. Es posible que el momento crucial para la administración sea antes de las 16 ó 12 semanas, pero esta revisión proporciona pocos datos que apoyen dicha hipótesis. Hay pruebas alentadoras de que dosis más elevadas de aspirina pueden ser más eficaces, pero esto requerirá evaluación cuidadosa, pues también pueden aumentar los riesgos. La afirmación actual acerca de la seguridad se aplica sólo a las dosis bajas. Como es de esperar, los ensayos sin placebo tendieron a informar más efectos positivos que aquellos con placebo.

Estos ensayos incluyeron una amplia variedad de riesgos maternos, dentro de y entre los ensayos. En esta revisión de datos globales no es posible evaluar los efectos de los agentes antiplaquetarios en mujeres con enfermedades o factores de riesgo específicos. Tal análisis requeriría una revisión basada en datos de mujeres individuales. Los autores de los ensayos que realizaron los estudios en esta revisión forman actualmente un grupo de colaboración (el Grupo PARIS) para realizar una revisión basada en datos de mujeres individuales. Ya se ha acordado el protocolo para esta revisión y el trabajo comenzó en el año 2003. Por lo tanto, las actualizaciones futuras de esta revisión Cochrane incorporarán datos de mujeres individuales.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

En términos generales, la administración de agentes antiplaquetarios a mujeres con riesgo provoca una reducción del 19% en el riesgo de desarrollar preeclampsia. Como promedio, por cada 69 mujeres tratadas se previene un caso. También hay reducciones más pequeñas en el riesgo de parto prematuro (7%) y muerte fetal o neonatal (16%), en los cuales existe la necesidad de tratar una mayor cantidad de mujeres para prevenir tales resultados. Los efectos adversos generales parecen ser escasos, pero el subregistro hace difícil confiar en esto, especialmente cuando se utilizan dosis más elevadas. Como la mayoría de las pruebas están relacionadas con dosis bajas de aspirina, éste es el agente antiplaquetario que debe utilizarse en la práctica clínica para prevenir la preeclampsia. No se puede recomendar comenzar con aspirina antes de las 12 semanas o utilizar dosis más elevadas para la práctica clínica, hasta que se disponga de más información acerca de la seguridad.

Se deben resumir y brindar las pruebas presentadas en esta revisión a las mujeres con riesgo de preeclampsia. La decisión acerca de tomar aspirina o no durante el embarazo debe tomarla

la mujer junto con el médico. Debido a que las reducciones en el riesgo son leves a moderadas, se necesitará tratar a un número relativamente grande de mujeres para prevenir un único resultado adverso. Sin embargo, desde una perspectiva de salud pública, es posible que incluso estos beneficios puedan valer la pena, al igual que considerar el uso más generalizado de dosis bajas de aspirina.

Implicaciones para la investigación

Todavía existen varios interrogantes acerca del papel de las dosis bajas de aspirina. Estas incluyen si hay grupos particulares de mujeres con alto riesgo que pueden tener mayores beneficios, si iniciar el tratamiento antes de las 12 semanas puede tener beneficios adicionales sin aumentar los efectos adversos y si una dosis más alta es más eficaz. Muchos de estos interrogantes sin resolver se pueden responder de manera más eficiente mediante una revisión que combine datos de mujeres individuales en los ensayos aquí presentados, en lugar de realizar ensayos adicionales. Como se mencionó anteriormente, esta revisión está en sus inicios, cualquier persona con la que no se haya establecido contacto y que haya realizado un ensayo pertinente está invitada a ponerse en contacto con Lelia Duley o David Henderson-Smart.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Colin Bagent, Caroline Crowther, Michael de Swiet, Adrian Grant, Hein Odendaal, Chris Redman, Jeffrey Robinson, Isabel Walker y Henk Wallenburg los útiles comentarios acerca del protocolo para esta revisión y a Rory Collins su trabajo sobre las versiones anteriores de la revisión. Se agradece también a Robyn North (Australia 1996a) y John Anthony (Sudáfrica 1988) que proporcionaron datos adicionales no publicados y a Arri Coomarasamy que proporcionó gentilmente una traducción al inglés de Russia 1994.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Lelia Duley estaba en el comité directivo de Barbados 1998 y fue coautora del informe. James King colaboró en CLASP 1994. Lelia Duley, David Henderson-Smart y James King son los

investigadores principales con un subsidio de NH&MRC (Australia) para apoyar una revisión de agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia, que se basa en datos de mujeres individuales (Grupo Colaborador PARIS).

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Recursos internos

- NSW Centre for Perinatal Health Services Research, School of Public Health, University of Sydney AUSTRALIA
- Department of Neonatal Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney AUSTRALIA
- Department of Perinatal Medicine, Royal Womens Hospital, Melbourne AUSTRALIA
- Medical Research Council UK

SINOPSIS

Dosis bajas de aspirina ayudan a prevenir la preeclampsia y algunas de sus complicaciones

La preeclampsia es una enfermedad que ocurre durante el embarazo e incluye hipertensión y presencia de proteínas en la orina. Puede causar graves complicaciones. Debido a que afecta la coagulación sanguínea, se utilizan antiplaquetarios (fármacos como la aspirina, que pueden prevenir los coágulos de sangre) para prevenir la preeclampsia. La revisión de los ensayos encontró que las dosis bajas de aspirina reducen el riesgo de preeclampsia en aproximadamente una quinta parte (19%), con una disminución similar en el riesgo de muerte de los niños (16%) y una disminución menor en el riesgo de nacimientos antes del término (7%). Las dosis hasta 75 mg parecen ser seguras. Es probable que las dosis más altas sean mejores, pero también pueden aumentar los efectos adversos.

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Australia 1988 *{published data only}*

Trudinger BJ, Cook CM, Connelly AJ, Giles WB, Thompson RS. Aspirin improves fetal weight in placental insufficiency. Proceedings of 8th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians; 1988; Las Vegas, Nevada, USA, 1988:10.

Trudinger BJ, Cook CM, Thompson RS, Giles WB, Connelly AJ. Low-dose aspirin therapy improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988;**159**:681-5.

*Trudinger BJ, Cook CM, Thompson RS, Giles WB, Connelly AJ.

Low-dose aspirin improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. *Lancet* 1988;**2**:214-5.

Australia 1993 *{published and unpublished data}*

Michael CA, Seville P, Wadeisha P, Walters BNJ. Randomised double blind placebo controlled trial of aspirin in the prevention of pre-eclampsia. Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy; 1990; Perugia, Italy, 1990:73.

- *Michael CA, Walters BNJ. In: Eng-Soon Teoh, Ratnam SS, Macnaughton MC, editor(s). *Maternal physiology and pathology. The current status of gynaecology and obstetrics series*. Vol. 4, Carnforth: Parthenon Publishing Group Limited, 1992:183-9.
- Australia 1995** {published data only}
Newnham JP, Godfrey M, Walters BJN, Phillips J, Evans SF. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995;**35**:370-4.
- Australia 1995a** {published data only}
*Kincaid Smith P, North RA, Fairley KF, Kloss M, Ihle BU. Prevention of pre-eclampsia in high risk women with renal disease: a prospective randomized trial of heparin and dipyridamol. *Nephrology* 1995;**1**:297-300.
North RA, Fairley KF, Kloss M, Ihle B, Kincaid-Smith P. Prevention of pre-eclampsia in women with renal disease. Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy; 1990; Perugia, Italy, 1990:75.
North RA, Fairley KF, Kloss M, Ihle B, Oats J, Kincaid-Smith P. Prevention of pre-eclampsia in women with renal disease. Proceedings of 6th International Congress, International Society for the study of hypertension in pregnancy; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada, 1988:193.
- Australia 1996** {published and unpublished data}
Ferrier C, North R, Kincaid-Smith P. Low dose aspirin delays the onset of pre-eclampsia in pregnancies with abnormal uteroplacental circulation. Proceedings of the 10th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 1996 August 4-8; Seattle, Washington, USA, 1996:151.
Kincaid-Smith P. Trial to evaluate the role of aspirin (60mg) in the prevention of idiopathic intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension in primigravida women with abnormal uterine artery waveforms on Doppler examination at 22-24 weeks gestation. *Personal communication October 30 1991*.
- Australia 1996a** {published data only}
Morris JM, Fay RA, Ellwood DA, Cook C, Devonald KJ. A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Obstetrics & Gynecology* 1996;**87**:74-8.
- Australia 1997** {published data only}
Gallery EDM, Hawkins M, Ross M, Gyory AZ, Leslie G. Low-dose aspirin in high risk pregnancy. Proceedings of 9th International Congress, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 1994; Sydney, Australia, 1994:71.
*Gallery EDM, Ross MR, Hawkins M, Leslie GI, Gyory AZ. Low-dose aspirin in high-risk pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 1997;**16**:229-38.
Leslie GI, Gallery ED, Arnold JD, Ross MR, Gyory AZ. Neonatal outcome in a randomized controlled trial of low-dose aspirin in high-risk pregnancies. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1995;**31**:549-52.
- Austria 1992** {published data only}
Schrocksadel H, Sitte B, Alge A, Stechel-Berger G, Schwegel P, Pastner E et al. Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1992;**34**:146-50.
- Barbados 1998** {published data only}
Cruickshank J, Rotchell Y. The Barbados low-dose aspirin study in pregnancy (BLASP). 8th World Congress on Hypertension in Pregnancy; 1992 November 8-12; Buenos Aires, Argentina, 1992:49.
Elder MG, de Swiet M, Sullivan M. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy (goldring)/barbados low dose aspirin study in pregnancy (blasp) (rotchell et al.) [Letter; comment]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;**106**(2):180.
*Rotchell YE, Cruickshank JK, Phillips Gay M, Griffiths J, Stuart A, Farrell B et al. Barbados low dose aspirin study in pregnancy (BLASP): a randomized controlled trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;**105**:286-92.
Rotchell YE, Cruickshank JK, Griffiths J, Phillips G, Stuart A, Ayers S et al. Results of the Barbados low dose aspirin study in pregnancy (BLASP): a population-based trial in a developing country with excess pre-eclampsia (PE) and perinatal mortality. 27th British Congress of Obstetrics & Gynaecology; 1995:31.
- Brazil 1996** {published data only}
*Anonymous. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;**103**:39-47.
Atallah AN, Taborda WC. ECPPA: the Brazilian low-dose aspirin study in high risk pregnant women. *Hypertension in Pregnancy* 1997;**16**(1):139.
- China 1996** {published data only}
Wang Z, Li W. Prevention of growth retardation by low dose aspirin. *Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih [Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology]* 1993;**28**:492-5.
*Wang Z, Li W. A prospective randomized placebo-controlled trial of low dose aspirin for prevention of intra uterine growth retardation. *Chinese Medical Journal* 1996;**109**:238-42.
- China 1999** {published and unpublished data}
*Rogers MS, Fung HYM, Hung CY. Calcium and low-dose aspirin prophylaxis in women at high risk of pregnancy-induced hypertension. *Hypertension in Pregnancy* 1999;**18**:165-72.
Rogers MS, Hung C, Arumanayagam M. Platelet angiotensin II receptor status during pregnancy in Chinese women at high risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1996;**42**:88-94.
- CLASP 1994** {published data only}
Bar J, Hod M, Pardo J, Fisch B, Rabinerson D, Kaplan B et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology* 1997;**9**:262-5.
Bar J, Padoa A, Hod M, Sullivan MHF, Kaplan B, Kidron D. Decreased pathological placental findings in aspirin-treated pregnant women at risk of hypertensive complications. *Hypertension in Pregnancy* 1997;**16**:435-44.
Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K, McGirr C, Campbell S. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;**103**:625-9.
*CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;**343**:619-29.
CLASP Collaborative Group. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;**102**:861-8.
Kyle PM, Buckley D, Kissane J, de Swiet M, Redman CWG. The angiotensin sensitivity test and low-dose aspirin are ineffective methods to predict and prevent hypertensive disorders in nulliparous pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;**173**:865-72.
- Colorado 1993** {published data only}
Porreco RP, Hickok DE, Williams MA, Krenning C. Low-dose aspirin and hypertension in pregnancy. *Lancet* 1993;**341**:312.
- EPREDA 1991** {published data only}
Sureau C. Prevention of perinatal consequences of pre-eclampsia with low-dose aspirin: results of the EPREDA trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1991;**41**:71-3.

- Uzan M, Beaufile M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J et al. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin: results of the EPREDA trial. *Journal of Perinatal Medicine* 1990;**18 Suppl**:116.
- *Uzan S, Beaufile M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991;**337**:1427-31.
- Uzan S, Beaufile M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin: results of the EPREDA trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1992;**44**:12.
- Uzan S, Beaufile M, Breart G, Bazin B, Paris J. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin: results of the EPREDA trial. Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy; 1990; Perugia, Italy, 1990:34.
- Uzan S, Beaufile M, Breart G, Uzan M, Paris J. Prevention of intrauterine growth retardation and pre-eclampsia by small doses of aspirin. Results of the French multicenter trial EPREDA and comparison with data in the literature; value of uterine Doppler [Prevention du retard de croissance intra-uterin et de la preeclampsie par des petites doses d'Aspirine: resultats de l'essai multicentrique francais EPREDA et comparaison avec les donnees de la litterature; interet du Doppler uterin]. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction (Paris)* 1992;**21**(3):315-8.
- ERASME 2003** {published data only}
ERASME collaborative group. Failure of systematic low dose aspirin to prevent preeclampsia in primigravidae. *Hypertension in Pregnancy* 2000;**19** (Suppl 1):34.
- *Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biauxque S, Breart G et al. Aspirin (100mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2003;**110**:475-84.
- Subtil D, Quandalle F, Houfflin-Debarge V, Malek Y, Truffert P, Breart G et al. Low dose aspirin to prevent preeclampsia: what do we learn from a new "negative" trial? [abstract]. *European Journal Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2002;104:179.
- Finland 1993** {published data only}
*Viinikka L, Hartikainen-Sorri AL, Lumme R, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Low dose aspirin in hypertensive pregnant women: effect on pregnancy outcome and prostacyclin-thromboxane balance in mother and newborn. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;**100**:809-15.
- Viinikka L, Hartikainen-Sorri AL, Lumme R, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. The effect of 50mg of ASA daily on pregnancy outcome and maternal and newborn prostacyclin and thromboxane. Proceedings of 2nd European Congress on Prostaglandins in Reproduction; 1991; The Hague, Netherlands, 1991:93.
- Finland 1997** {published data only}
Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Niemi K, Nyman R, Kujansuu E et al. Effect of low dose aspirin treatment on vascular resistance in the uterine, uteroplacental, renal and umbilical arteries - a prospective longitudinal study on a high risk population with persistent notch in the uterine arteries. *European Journal of Ultrasound* 1997;**5**:17-30.
- Finland 2002** {published data only}
Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2002;**109**:161-7.
- France 1985** {published data only}
*Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985;**1**:840-2.
- Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. A controlled trial of prophylactic treatment of preeclampsia: preliminary results. *Archives des Maladies du Coeur* 1984;**77**:1226-8.
- France 1990** {published data only}
Azar R, Turpin D. Effect of antiplatelet therapy in women at high risk for pregnancy-induced hypertension. Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy; 1990; Perugia, Italy, 1990:257.
- Germany 2000** {published data only}
Erdmann M, Paulus WE, Flock F, Herget I, Terinde R, Grab D. Utero and fetoplacental hemodynamic measurements with low dose aspirin [Utero-und fetoplazentae haemodynamische Messungen unter low-dose aspirin]. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie* 1999;**203**(1):18-23.
- Grab D, Erdmann M, Paulus W, Oberhoffer R, Lang D. Effects of low dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: a randomized placebo controlled double blind trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1997;**76**:38.
- *Grab D, Paulus WE, Erdmann M, Terinde R, Oberhoffer R, Lang D et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2000;**15**:19-27.
- India 1993** {published data only}
Rai U, Chakravorty M, Juneja Y. Role of low dose aspirin in PIH. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India* 1993:883-6.
- India 1994** {published data only}
Roy UK, Pan S. A study of low dose aspirin in prevention of pregnancy induced hypertension. *Journal of the Indian Medical Association* 1994;**92**:188-91.
- India 1999** {published data only}
Shenoy S, Chandrika D, Pisharody R. RCT of low dose aspirin to prevent the progression of pregnancy induced hypertension grade A to B. *Journal of Clinical Epidemiology* 1999;**52 Suppl 1**:28S.
- Israel 1989** {published data only}
Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M 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. *New England Journal of Medicine* 1989;**321**:351-6.
- Israel 1990** {published data only}
Schiff E, Barkai G, Ben-Baruch G, Mashlach S. Low-dose aspirin does not influence the clinical course of women with mild pregnancy-induced hypertension. *Obstetrics & Gynecology* 1990;**76**:742-4.
- Israel 1994** {published data only}
Caspi E, Raziell A, Sherman D, Arieli S, Bukovski I, Weintraub Z. Prevention of pregnancy induced hypertension in twins by early administration of low-dose aspirin: a preliminary report. *American Journal of Reproductive Immunology* 1994;**31**:19-24.
- Italy 1989** {published data only}
Ballerini S, Valcamonica A, Gregorini G, Frusca T, Benigni A, Orisio S et al. Low dose aspirin (ASA) given to prevent preeclampsia only partially inhibits platelet cyclooxygenase activity. Proceedings of 6th World Congress of Hypertension in Pregnancy; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada, 1988:234.
- *Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonica A et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *New England Journal of Medicine* 1989;**321**:357-62.
- Frusca T, Gregorini G, Ballerini S, Marchesi D, Bruni M. Low dose aspirin in preventing preeclampsia and IUGR. Proceedings of 6th World Congress of Hypertension in Pregnancy; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada, 1988:232.
- Italy 1993** {published data only}
*Italian Study of Aspirin in Pregnancy. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;**341**:396-400.

- Parazzini DF. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1993;**53**:822.
- Parazzini F. Multicenter randomized Italian study of low-dose aspirin for the prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Journal of Nephrology* 1991;**4**:127-9.
- Parazzini F, Benedetto C, Frusca T, Guaschino S, Romero M. The Italian study on low-dose aspirin for the prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy; 1990; Perugia, Italy, 1990:32.
- Parazzini F, Bortolus R, Chatenoud L, Restelli S, Benedetto C. Follow-up of children in the Italian Study of Aspirin in Pregnancy. *Lancet* 1994;**343**:1235.
- Parazzini F, Bortolus R, Chatenoud L, Restelli S, Ricci E, Marozio L et al. Risk factors for pregnancy-induced hypertension in women at high risk for the condition. *Epidemiology* 1996;**7**(3):306-8.
- Italy 1999** {published data only}
Volpicelli T, D'Anto V, Faticato A, Galante L, Civitillo RM, Rappa C et al. Trial prospettico sull'uso profilattico dell'aspirina in donne gravide ad alto rischio di preeclampsia. *Gestosi '99* 1999:159-60.
- Jamaica 1998** {unpublished data only}
Elder MG, de Swiet M, Sullivan M. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy (golding)/barbados low dose aspirin study in pregnancy (blasp) (rotchell et al.) [Letter; comment]. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1999;**106**(2):180.
- *Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;**105**:293-9.
- McCaw-Binns A, Ashley D, Hawkins N, MacGillivray I, Golding J. International variation in the incidence of hypertension in pregnancy among primiparae: the jamaican experience. 10th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, August 4-8, Seattle, Washington, USA, 1996:168.
- McCaw-Binns A, Jamaica Low-Dose Aspirin Group. Low dose aspirin in pregnancy - are there any benefits? 10th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; Seattle, Washington, USA, August 4-8 1996: 76.
- Japan 1999** {published data only}
Seki H, Kuromaki K, Takeda S, Kinoshita K, Satoh K. Trial of prophylactic administration of TXA2 synthetase inhibitor, ozagrel hydrochloride, for preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 1999;**18**:157-64.
- Netherlands 1986** {published data only}
Dekker GA. *Prediction and prevention of pregnancy-induced hypertensive disorders: a clinical and pathophysiologic study*. [MD thesis]. Rotterdam, The Netherlands: University Medical School, 1989:91-102.
- *Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;**1**:1-3.
- Netherlands 1989** {published data only}
Dekker GA. *Prediction and prevention of pregnancy-induced hypertensive disorders: a clinical and pathophysiologic study* [MD thesis]. Rotterdam, The Netherlands: University Medical School, 1989:1-150.
- Netherlands 1991a** {published data only}
*Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans N. Effect of low-dose aspirin on vascular refractoriness in angiotensin-sensitive primigravid women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991;**164**:1169-73.
- Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW. Reversal of elevated vascular angiotensin II responsiveness in pregnancy by low-dose aspirin. Proceedings of 34th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation; 1990; Georgia, USA, 1990:22.
- S Africa 1988** {published and unpublished data}
Railton A, Davey A. Aspirin and dipyridamole in the prevention of pre-eclampsia: effect on plasma prostanoids 6 keto PG1a and TXB2 and clinical outcome of pregnancy. Proceedings of the 6th world congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada, 1988:60.
- Railton A, Davey DA. Aspirin and dipyridamole in the prevention of pre-eclampsia: effect on plasma 6 keto PG1alpha and TxB2 and clinical outcome of pregnancy. Proceedings of 1st European Congress on Prostaglandins in Reproduction; 1988; Vienna, Austria, 1988:48.
- Spain 1997** {published data only}
Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M, Mojon A, Silva I, Uceda R et al. Time-dependant effects of low dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 1997;**30**:589-95.
- Spain 1999** {published data only}
Hermida R, Ayala D, Mojon A, Fernandez J, Alonso I, Silva I et al. Time dependant effects of low dose aspirin administration on blood pressure in high risk pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2000;**19**(Suppl 1):81.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Alonso I, Silva I et al. Administration time-dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. *Hypertension* 1999;**33**(4):1079.
- *Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Alonso I, Silva I et al. Administration time-dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. *Hypertension* 1999;**34**(4 Pt 2):1016-23.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Alonso I, Uceda R, Silva I et al. Administration-time dependent effects of aspirin in women at high risk for preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2000;**19**(Suppl 1):35.
- Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration-time dependent effects of low-dose aspirin on blood pressure in women at high risk for pre-eclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2002;**21**(Suppl 1):47.
- Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration-time dependent effects of low dose aspirin on the incidence of complications in women at high risk for preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2002;**21**(Suppl 1):20.
- Tanzania 1995** {published data only}
Ramaiya C, Mgya H. Low dose aspirin in prevention of pregnancy-induced hypertension in primigravidae at the Muhimbili Medical Centre, Dar Es Salaam. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1997;**76**(167):1.
- *Ramaiya C, Mgya HN. Low dose aspirin in prevention of pregnancy-induced hypertension in primigravidae at the Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam. *East African Medical Journal* 1995;**72**:690-3.
- Ramaiya CP. *Low dosage of aspirin in prevention of pregnancy induced hypertension (PIH) in primigravidae at Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam* [MD thesis]. Ethiopia: University of Dar es Salaam, 1992.
- Thailand 1996** {published and unpublished data}
*Herabutya Y, Jetsawangri T, Saropala N. The use of low-dose aspirin to prevent preeclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1996;**54**:177-8.
- Jetsawangri T, Herabutya Y, Saropala N. The use of low-dose aspirin to prevent pre-eclampsia. Abstracts of 9th congress of the Federation of the Asia and Oceania Perinatal Societies; 1996 November 10-14; Singapore, 1996:129.
- UK 1990** {published data only}
McParland PJ, Pearce JMP. Low dose aspirin prevents proteinuric hypertension in women with abnormal uteroplacental waveforms. Proceedings of Silver Jubilee Congress of Obstetrics and Gynaecology; 1989; London, UK, 1989:8.
- *McParland, Pearce JM, Chamberlain GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990;**335**:1552-5.

UK 1992 *[published data only]*

Louden KA, Broughton PF, Heptinstall S, Mitchell JRA, Symonds EM. Maternal low-dose aspirin spares the neonate. Proceedings of Silver Jubilee Congress of Obstetrics and Gynaecology; 1989; London, UK, 1989:9.

Louden KA, Broughton Pipkin F, Heptinstall S, Mitchell JRA, Symonds EM. Studies of the effect of low-dose aspirin on thromboxane production and platelet reactivity in normal pregnancy, pregnancy-induced hypertension and neonates. Proceedings of 1st European Congress on Prostaglandins in Reproduction; 1988; Vienna, Austria, 1988:30.

*Louden KA, Broughton Pipkin F, Symonds EM, Tuohy P, O'Callaghan C, Heptinstall S et al. A randomized placebo-controlled study of the effect of low dose aspirin on platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in non-pregnant women, in normal pregnancy, and in gestational hypertension. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992;**99**:371-6.

Louden KA, Broughton-Pipkin F, Heptinstall S, Fox SC, Tuohy P, O'Callaghan C et al. Neonatal platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in whole blood: the effect of maternal low dose aspirin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;**101**:203-8.

Louden KA, Broughton-Pipkin F, Heptinstall S, Mitchell RAM, Symonds EM. Maternal low-dose aspirin spares neonatal platelets. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990;**97**:1162.

UK 1992b *[published data only]*

Quenby S, Farquharson R, Ramsden G. The obstetric outcome of patients with positive anticardiolipin antibodies: aspirin vs no treatment. Proceedings of 26th British Congress of Obstetrics and Gynaecology; 1992; Manchester, UK, 1992:443.

UK 1995 *[published data only]*

Davies NJ. A study of low dose aspirin for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in primiparous women. Proceedings of 2nd European Congress on Prostaglandins in Reproduction; 1991; The Hague, Netherlands, 1991:183.

Davies NJ, Farquharson RG, Walkinshaw SA. Low-dose aspirin and nulliparae. *Lancet* 1991;**338**:324.

*Davies NJ, Gazvani MR, Farquharson RG, Walkinshaw SA. Low-dose aspirin in the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in relatively low-risk nulliparous women. *Hypertension in Pregnancy* 1995;**14**:49-55.

USA 1993 *[published and unpublished data]*

Copper R, Haut J, Cutter G, DuBard M, Goldenberg R. Prerandomization compliance testing may predict pregnancy outcome in a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**168**:414.

Goldenberg RL, Haut J, Copper RL, DuBard MB, Cutter GR. The effect of low dose aspirin on fetal growth in low risk primiparas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**168**:383.

Goldenberg RL, Haut J, DuBard MB, Copper RL, Cutter GR. Fetal growth in women using low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia: effect of maternal size. *Journal of Maternal Fetal Medicine* 1995;**4**:218-24.

Haut J, Goldenberg R, Parker C, DuBard M, Copper R, Cutter G. Maternal serum thromboxane B2 reduction vs pregnancy outcome in a low-dose aspirin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**168**:316.

Haut J, Goldenberg R, Philips J, Copper R, DuBard M, Cutter G. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia: safety considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**168**:389.

Haut J, Goldenberg RL, DuBard MB, Copper RL, Parker CR. Low-dose aspirin does not alter longitudinal maternal blood pressures. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;**172**:377.

*Haut J, Goldenberg RL, Parker CR Jr, Philips JB 3rd, Copper RL, DuBard MB et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**168**:1083-93.

Haut J, Goldenberg RL, Parker CR, Copper RL, Cutter GR. Maternal serum thromboxane B2 reduction vs pregnancy outcome in a low-dose aspirin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;**173**:578-84.

Haut J, Goldenberg RL, Parker R, Philips JB, Copper RL, DuBard MB et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1994;**44**:97.

Maher J, Owen J, Haut J, Goldenberg R, Parker C. Low dose aspirin: effect on fetal urine output. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**168**:332.

Maher JE, Owen J, Haut J, Goldenberg R, Parker CR Jr, Copper RL. The effect of low-dose aspirin on fetal urine output and amniotic fluid volume. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**169**:885-8.

Owen J, Maher J, Haut J, Goldenberg R, Parker C. The effect of low dose aspirin on umbilical artery Doppler measurements. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**168**:357.

Owen J, Maher JE, Haut J, Goldenberg RL, Parker CR Jr. The effect of low-dose aspirin on umbilical artery Doppler measurements [published erratum appears in Am J Obstet Gynecol 1994 Jun;170(6):1841]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**169**:907-11.

Wenstrom KD, Haut J, Goldenberg RL, DuBard M, Lea C. The effect of low-dose aspirin on the development of preeclampsia in women with elevated hCG. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;**172**:376.

Wenstrom KD, Haut J, Goldenberg RL, DuBard MB, Lea C. The effect of low-dose aspirin on pregnancies complicated by elevated human chorionic gonadotropin levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;**173**:1292-6.

USA 1993a *[published data only]*

Caritis S, Sibai B, Thorn E, McLaughlin S, NICHD-MFM Network. Pregnancy effects of non-proteinuric gestational hypertension (GH). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;**172**:376.

Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, Pulliam DA, Arheart KL, Sibai BM. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;**171**:892-900.

Sibai B. Low-dose aspirin (60 mg/d) in pregnancy for the prevention of preeclampsia. 8th World Congress on Hypertension in Pregnancy; 1992; November 8-12; Buenos Aires, Argentina 1992:50.

Sibai B, Caritis S, Phillips E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L. Prevention of preeclampsia: low-dose aspirin in nulliparous women: a double-blind, placebo controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**168**:286.

Sibai B, Caritis S, Phillips E, Klebanoff M, Paul R, Witter F et al. Safety of low-dose aspirin in healthy nulliparous women: a double-blind, placebo-controlled trial. Proceedings of 40th Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation; 1993; Canada, 1993:S102.

Sibai B, Caritis S, Thom E, Shaw K, McNellis D, NICHD-MFM Network. Low-dose aspirin in nulliparous women: safety of epidural and correlation between bleeding time and maternal-neonatal bleeding complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;**170**:293.

Sibai B, Gordon T, Phillips E, McNellis D, Caritis S, Romero R et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. Proceedings of 41st Annual Clinical Meeting of The American College of Obstetricians and Gynecologists; 1993; USA, 1993:2.

*Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *New England Journal of Medicine* 1993;**329**:1213-8.

- Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Shaw K, McNellis D, NICHD-MFM Network. Low dose aspirin in nulliparous women: safety of continuous epidural block and correlation between bleeding time and maternal-neonatal bleeding complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;**172**:1533-7.
- Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;**172**:642-8.
- USA 1994** {published data only}
August P, Helseth G, Edersheim TG, Hutson JM, Druzin M. Sustained release, low-dose aspirin ameliorates but does not prevent preeclampsia (PE) in a high risk population. Proceedings of 9th International Congress, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 1994; Sydney, Australia, 1994:72.
- USA 1998** {published and unpublished data}
Caritis NS, NICHD-MFMU Network. Impact of preeclampsia on a subsequent pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;**178**(1):S120.
- Caritis S. Low dose aspirin does not prevent preeclampsia in high risk women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;**176**(1 Pt 2):S3.
- *Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, Klebanoff M, Thom E et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *New England Journal of Medicine* 1998;**338**:701-5.
- Hauth J, Sibai B, Caritis S, VanDorsten P, Lindheimer M, Klebanoff M et al. Maternal serum thromboxane B2 concentrations do not predict improved outcomes in high-risk pregnancies in a low-dose aspirin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;**179**:1193-9.
- Hauth JC, NICHD MFMU Network. Safety of low dose aspirin in high risk patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;**178**(1):S111.
- Hauth JC, NICHD MFMU Network. Adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a low dose aspirin trial who developed pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;**178**(1):S110.
- Hauth JC, NICHD MFMU Network. Maternal serum thromboxane B2 (TxB2) reduction did not predict improved pregnancy outcome in high risk women in a low dose aspirin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;**178**(1):S110.
- Sibai B. Low-dose aspirin (60 mg/d) in pregnancy for the prevention of preeclampsia. 8th World Congress on Hypertension in Pregnancy; 1992; November 8-12, Buenos Aires, Argentina 1992:50.
- Venezuela 2000** {published data only}
Rivas-Echeverria CA, Echeverria Y, Molina L, Novoa D. Synergic use of aspirin, fish oil and vitamins C and E for the prevention of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2000;**19**:30.
- Zimbabwe 1998** {published data only}
Byaruhanga RN, Chipato T, Rusakaniko S. A randomized controlled trial of low-dose aspirin in women at risk from pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1998;**60**:129-35.
- Referencias de los estudios excluidos de esta revisión**
- Australia 1989**
Robinson JS. Can the genetic risk of pre-eclampsia be reduced by low dose aspirin?. *Personal communication* March 25 1993.
- Australia 1989a**
Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Connelly AJ, Thompson RS. Low-dose aspirin and twin pregnancy. *Lancet* 1989;**2**:1214.
- Brazil 1992**
Montenegro CAB. The effect of aspirin therapy on the uterine circulation in preeclampsia. Proceedings of the 8th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 1992 November 8-12; Buenos Aires, 1992:66.
- China 1991**
Cheng WW, Zhang ZJ. Low-dose aspirin preventing pregnancy induced hypertension (translation). *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1991;**26**(6):342-5.
- Colombia 1996**
Hernandez F, Martinez MF, Camero A, Pinzon JA. Low dose aspirin as prophylactic therapy of pregnancy induced hypertension. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia* 1996;**47**:197-201.
- East Germany 1986**
Peterseim H, Hofmann KD, Wagner F, Peterseim S, Meier P. Inhibition of prostaglandin synthetase by low-dose acetylsalicylic acid - effects on severity of pregnancy induced hypertension and fetal outcome. Proceedings of 10th European Congress of Perinatal Medicine; 1986; Leipzig, Germany, 1986:290.
- East Germany 1988**
Heinrich J. Prophylactic management of pregnancy induced hypertension (PIH). Proceedings of 11th European Congress of Perinatal Medicine; 1988; Rome, Italy, 1988:274.
- ERASME 2003a**
Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debarge V, Puech F, Lequien P, Breart G et al. Aspirin (100mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 2). *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2003;**110**:485-91.
- Finland 1993a**
Kaaja R, Julkunen H, Viinikka L, Ylikorkala O. Production of prostacyclin and thromboxane in lupus pregnancies: effect of small dose of aspirin. *Obstetrics & Gynecology* 1993;**81**:327-31.
- France 2001**
*Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E et al. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2001;**108**:510-8.
- Subtil D, Truffert P, Goeusse P, Dufour P, Uzan S, Breart G et al. Value of systematic doppler +/- low dose aspirin to prevent vascular complications in primigravidae. *Hypertension in Pregnancy* 2000;**19**(Suppl 1):9.
- Germany 1986**
Niedner W, Beller FK. The influence of ASA on pre-eclampsia. Proceedings of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 1986; Nottingham, UK, 1986:101.
- India 1991**
Grover V, Sachdeva S, Kumari S. Evaluation of dipyridamole and aspirin in prevention and management of intrauterine growth retardation. *Journal of Perinatal Medicine* 1991;**19**(2):104.
- India 1993a**
Regi A. Randomised controlled trial of low dose aspirin in high risk pregnancy. *Personal communication* 1993.
- India 1997**
Tewari S, Kaushish R, Sharma S, Gulati N. Role of low dose aspirin in prevention of pregnancy induced hypertension. *Journal of the Indian Medical Association* 1997;**95**:43-5, 47.
- India 1998**
Dasari R, Narang A, Vasishtha K, Garewal G. Effect of maternal low dose aspirin on neonatal platelet function. *Indian Pediatrics* 1998;**35**:507-11.

Iran 2002

Taherian A, Taherian A, Shirvani A. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin or calcium supplementation. *Archives of Iranian Medicine* 2002;**5**:151-6.

Ireland 1995

Regan CL, McAdam BF, McParland P, Boylan PC, FitzGerald GA, FitzGerald DJ. Reduced fetal exposure to aspirin using a novel controlled release preparation in normotensive and hypertensive pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;**105**:732-8.

Regan CL, McAdam BV, McParland P, Boylan P, FitzGerald GA, FitzGerald DJ. Pharmacology of low dose aspirin in normotensive and hypertensive pregnancies. 27th British Congress of Obstetrics and Gynaecology; 1995 July 4-7; Dublin, 1995:301.

Italy 1986

Airoldi ML, Capetta P, Tasca A, Bertulesi C, Rossi E, Polvani F. Role of early prevention with heparin and dipyridamole in the prevention of pre-eclampsia and placental insufficiency. Proceedings of the 6th International Congress, International Society for the study of Hypertension in Pregnancy; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada, 1988:233.

Capetta P, Airoldi ML, Tasca A, Bertulesi C, Rossi E, Polvani F. Prevention of pre-eclampsia and placental insufficiency. *Lancet* 1986;**1**:919.

Libya 2000

Elmahaishi. The uses of low dose aspirin (150mg/day) in primigravida reduces the severity and complications of pregnancy induced hypertension. XVI FIGO World Congress of Obstetrics and Gynaecology; 2000 Sept 3-8; Washington DC, USA, 2000:98.

Netherlands 1991

Noort WA, Rotmans N, Keirse MJNC, Wallenburg HCS. Effect of low-dose aspirin with and without dipyridamole on prostanoïd biosynthesis in pregnancy. Proceedings of 2nd European Congress on Prostaglandins in Reproduction; 1991; The Hague, Netherlands, 1991:182.

Wallenburg HCS, Rotmans N, Noort WA, Keirse MJNC. Effect of low-dose aspirin with and without dipyridamole on prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation. Proceedings of 2nd European Congress on Prostaglandins in Reproduction; 1991; The Hague, Netherlands, 1991:92.

Netherlands/UK 1994

*Kraavenbrink A, Gans R, van Geijn H, Dekker G. Insulin resistance, vasoactive mediators and preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;**176**(1 Pt 2):S26.

Kraayenbrink AA, Robson M, Dekker GA, Pearce JM, van Geijn HP. Prevention of preeclampsia and fetal growth retardation; allylestrenol vs aspirin, a two centered study. Proceedings of 9th International Congress, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 1994; Sydney, Australia, 1994: 125.

New Zealand 1990

Hutton JD, Wilkinson AM. Poor participation of nulliparous women in a low dose aspirin study to prevent preeclampsia. *New Zealand Medical Journal* 1990;**103**:511-2.

New Zealand 1998

McCowan L, Harding J, Ford C, Barker S, Roberts A, Townend K. Prenatal treatment with low dose aspirin in small for gestational age fetuses with abnormal umbilical doppler: a randomised controlled trial. Perinatal Society of Australia and New Zealand 2nd Annual Congress; 1998 March 30-April 4; Alice Springs, Australia, 1998:135.

McCowan LME, Harding J, Roberts A, Barker S, Ford C, Stewart A. Administration of low dose aspirin to mothers with small for gestational age fetuses and abnormal umbilical Doppler studies to increase birthweight: a randomised double-blind controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999;**106**:647-51.

New Zealand 2000

Pattison N, Chamley L, Birdsall M, Zanderigo A, Liddell H, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;**183**:1008-12.

Pakistan 1994

Gilani A, Khan Z. Role of aspirin in management of pregnancy induced hypertension. A study in Pakistani population. *Specialist* 1994;**10**:323-5.

Pergar 1987

Uzan S, Beaufilets M, Bazin B, Danays T. Idiopathic recurrent fetal growth retardation and aspirin-dipyridamole therapy [letter]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989;**160**:763-4.

Poland 1999

Kalinka J, Sieroszewski P, Hanke W, Laudanski T, Suzin J. Evaluation of the effectiveness of a low dose aspirin in the treatment of intrauterine growth retardation (IUGR) (translation). *Ginekologia Polska* 1999;**70**:126-34.

Russia 1994

*Rogov V, Tareeva I, Sidorova S, Androsova S. Prevention of pregnancy complications with acetylsalicylic acid (ASA) and dipyridamol (DP) in women with chronic glomerulonephritis (CGN) and essential hypertension (EH). Proceedings of 9th International Congress, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 1994; Sydney, Australia, 1994:280.

Rogov VA, Tareeva I, Sidorova S, Androsova SO, Katamadze KT, Nikiforova OV. Prevention of pregnancy complications in glomerulonephritis and hypertension with acetylsalicylic acid and curantyl (translation). *Terapevticheskii Arkhiv* 1993;**65**:65-8.

Russia 2000

Vikhlyayeva K, Asymbekova GU, Zerdev VP. Aspirin in profilaxis and treatment of placental insufficiency: lessons from Russian aspirin experience. *Hypertension in Pregnancy* 2000;**19**(Suppl 1):68.

Slovenia 1992

Sajina-Stritar B, Novak-Antolic Z. Antiaggregational therapy in preventing EPH gestosis and its complications. Proceedings of 26th British Congress of Obstetrics and Gynaecology; 1992; Manchester, UK, 1992:454.

Sajina-Stritar B, Novak-Antolic Z. Antiaggregational therapy in preventing EPH gestosis and its complications. *Journal of Perinatal Medicine* 1992;**20**(Suppl 1):73.

Slovenia 1994

Sajina-Stritar B. Prevention of gestational hypertension and its complications with ASA and N-3 fatty acids (comparative study). Proceedings of 14th European Congress of Perinatal Medicine; 1994; Helsinki, Finland, 1994:182.

South Africa 1986

Richards A, Moodley J, Norman R. The use of low dose aspirin in pregnancy induced hypertension. 23rd South African Congress of Obstetrics and Gynaecology; 1986 September 23-26; South Africa, 1986:16.

Spain + others 2000

Cabero L, Bellart J, Bertini A, Althabe O, Bichou C, Bucheli R. Aspirin in early pregnancy to reduce the incidence and/or severity of pregnancy induced hypertension and intrauterine growth retardation in healthy pregnant women. *Hypertension in Pregnancy* 2000;**19**(1):98.

Spain 2003

Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration time-dependant influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 2003;**41**:651-6.

Switzerland 2000

Ferrier C, Koferl U, Schneider H. LMW heparin and low dose aspirin for prevention of preeclampsia: preliminary data of a randomised prospective study [abstract]. *Hypertension in Pregnancy* 2000;**19**(1):82.

Trinidad 1997

Bassaw B, Roopnarinesingh S, Roopnarinesingh A, Homer H. Prevention of hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;**18**:123-6.

Tunisia 1989

Hachicha J, Ammous A, Damak J, Hammami M, Ghorbel A, Rekek S et al. Prevention of complications of hypertension in pregnancy with antiplatelets (translation). *Presse Medicale* 1989;**18**:767-9.

Hachicha J, Ammous A, Midassi H, Dammak J, Ghorbel A, Chaabouni MN et al. Place of antiplatelet therapy (APT) in vasculo-renal accidents's (VRA) preventive treatment during pregnancy. 6th International Congress, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 1988 May 22-26; Montreal, Quebec, Canada, 1988: 144.

Hachicha J, Bellaj A, Ghorbel L, Abid R, Rekek S, Jarraya A. Aspirin or aspirin and dipyridamole to prevent vasculo-renal accidents in pregnancy. Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy; 1990; Perugia, Italy, 1990:256.

Rekek S, Midassi H, Bayouh H, Mezghani M, Abid R, Ghorbel A. Place of antiplatelet therapy (APT) in vasculorenal accidents (VRA) preventive treatment in pregnancy. World Congress of Gynecology and Obstetrics; 1988 October 23-28; Brazil, 1988:185.

Uganda 1992

Lule J. Trial of aspirin and methyldopa for moderate hypertension in pregnancy. *Personal communication* June 3 1993.

UK 1992a

McParland P, Pearce JM. Effect of low dose aspirin on maternal and fetal flow velocity waveforms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;**166**:438.

UK 1993

Williams HD, Howard R, O'Donnell N, Findley I. The effect of low dose aspirin on bleeding times. *Anaesthesia* 1993;**48**:331-3.

UK 1994

Hamid R, Robson M, Pearce JM. Low dose aspirin in women with raised maternal serum alpha-fetoprotein and abnormal Doppler waveform patterns from the uteroplacental bed. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;**101**:481-4.

Hamid R, Robson M, Pearce JM. Low dose aspirin in women with raised maternal serum alpha-fetoprotein and abnormal Doppler waveform patterns from the uteroplacental circulation. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1995;**48**:348-9.

UK 2000

Harrington K, Kurdi W, Aquilina J, England P, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology* 2000;**15**:13-8.

USA 1988

Witten FR. Double-blind, placebo-controlled trial of low-dose aspirin to prevent pre-eclampsia. *Personal communication* September 6 1991.

Yaffe S. Clinical trial of low dose aspirin (65mg) as a preventative of pre-eclampsia. *Personal communication* December 3 1991.

USA 1988a

O'Grady JP, Wilson B. Effects of low-dose aspirin in improving fetal outcome in high risk pregnancies for intrauterine fetal growth retardation and/or preterm delivery. *Personal communication* March 19 1991.

USA 1989

Mirro R, Sibai BM, Leffler CW, Chesney CM. Low dose aspirin during pregnancy. *Pediatric Research* 1988;**23**:419A.

Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1989;**74**:551-7.

USA 1990

Roberts CS, Beeson JH. Low dose aspirin in the prevention of preeclampsia in nulliparas. Preliminary results of a prospective, placebo-controlled, double blind study. Proceedings of 10th Annual Meeting of Society of Perinatal Obstetricians; 1990; Houston, Texas, USA, 1990:89.

USA 1990a

Carlson NJ. Trial to evaluate the effectiveness of low dose aspirin versus placebo in the prevention of pregnancy induced hypertension in multiparous patients pregnant with multiple gestations. *Personal communication* September 6 1991.

USA 1993b

*Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin vs aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**169**:1411-7.

Silver RK, Sholl JS, MacGregor SN, Hobart JH, Neerhof MG, Hickman AH. Prospective evaluation of single (low-dose aspirin) vs combined (aspirin plus prednisone) therapy in the treatment of the antiphospholipid syndrome. Proceedings of 39th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation; 1992; San Antonio, Texas, USA, 1992:125.

USA 1993c

O'Brien WF, Kramer J, O'Leary TD, Mastrogiannis DS. The effect of acetaminophen on prostacyclin production in pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;**168**:1164-9.

USA 1996

Martin C, Varner MW, Branch DW, Rodgers G, Mitchell MD. Dose-related effects of low dose aspirin on hemostasis parameters and prostacyclin/thromboxane ratios in late pregnancy. *Prostaglandins* 1996;**51**:321-30.

West Germany 1977

Wolfrum R, Bordsch C, Holweg J, Schulz G. The therapy of chronic nutritional placenta disorders - preliminary results of a double blind study. *Archives of Gynecology* 1977;**224**:114.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

China 1996a

Wu J, Yang WW, Shen WH et al. Small dosage aspirin in the prevention of hypertension of pregnancy. *Acta Academiae Medicinae Suzhou* 1996;**16**:551-3.

Iran 2002a

Taherian AA, Taherian A, Shirvani A. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin or calcium supplementation. *Archives of Iranian Medicine* 2002;**5**(3):151-6.

Shalan

Shalan H, Kurjak A, Lakkany N. The effect of low dose aspirin versus allylestrinol on uterine artery blood flow. *Prenatal and Neonatal Medicine* 1998;**3 Suppl 1**:141.

UK 2003

*Yu CKH, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine Doppler at 23 weeks gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology* 2003;**22**:233-239.

Referencias de los estudios en marcha

Brazil 1996

Not known.. AASHAC. *Ongoing study* Not known..

Sass N, Rocha NSC, Callegari AH, Lima PCA, Camano L. The low dose aspirin study in pregnancy with chronic hypertension. (AASHAC) Proceedings of the 10th World Congress on Hypertension in Pregnancy; 1996 August 4-8; Seattle, USA, 1996:152.

Referencias adicionales

Ananth 1995

Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA. Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988-1991. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1995;**74**:788-93.

Atallah 2003

Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2003. Oxford: Update Software.

BroughtonPipkin 1996

Broughton Pipkin F, Crowther C, de Swiet M, Duley L, Judd A, Lilford RJ et al. Where next for prophylaxis against pre-eclampsia?. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;**103**:603-7.

Bussolino 1980

Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, Camussi G. Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. *Lancet* 1980;**ii**:702.

Dept of Health 1996

Department of Health. *Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy: 3rd annual report*. London: Department of Health, 1996.

Dept of Health 1998

Department of Health, Welsh Office, Scottish Home and Health Department, Department of Health and Social Security. *Report of confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-1996*. London: HMSO, 1998.

Duley 1992

Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992;**99**:547-53.

Duley 2003

Duley L, Henderson-Smart D. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2003. Oxford: Update Software. CD001687.

Gifford 1990

Gifford RW, August P, Chesley LC, Cunningham G, Ferris TF, Lindheimer MD et al. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;**163**:1689-712.

Imperiale 1991

Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991;**266**:260-4.

Janes 1995

Janes S, Kyle P, Redman C, Goodall A. Flow cytometric detection of activated platelets in pregnant women prior to the development of pre-eclampsia. *Thrombosis and Haemostasis* 1995;**74**:1059-63.

Kramer 2003

Kramer MS. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2003. Oxford: Update Software. CD000032.

Kramer 2003a

Kramer MS. Energy/protein restriction for high weight-for-height or weight gain during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2003. Oxford: Update Software. CD000080.

Kramer 2003b

Kramer MS. Nutritional advice in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2003. Oxford: Update Software. CD000149.

Leitch 1997

Leitch H, Egarter C, Husslein P, Kaider A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for prevention of intrauterine growth retardation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;**104**:450-9.

Mahler 1987

Mahler H. The safe motherhood initiative: a call to action. *Lancet* 1987;**i**:668-70.

Makrides 2003

Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2, 2003. Oxford: Update Software. CD000937.

Makrides 2003a

Makrides M, Duley L, Olsen SF. Fish oil and other prostaglandin precursor supplementation during pregnancy for reducing pre-eclampsia, preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2003. Oxford: Update Software. CD003402.

Redman 1978

Redman C, Bonnar J, Beilin L. Early platelet consumption in pre-eclampsia. *BMJ* 1978;**1**:467-9.

Redman 1991

Redman C. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta* 1991;**12**:301-8.

RevMan 2003

Review Manager (RevMan). 4.2.2 for Windows Edition. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.

Rey 1996

Rey E, Derderian F. Efficacite de l'aspirine a faible dose au cours de al grossesse en fonction des facteurs de risque maternels et foetaux. *Journal SOGC: journal of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* 1996;**18**:51-60.

Rosenfield 1985

Rosenfield A, Maine D. Maternal mortality - a neglected tragedy. *Lancet* 1985;**ii**:83-5.

Sanchez-Ramos 1994

Sanchez-Ramos L, Wears R, Del Valle GO, Gaudier FL, Adair D. Low dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;**170**:408.

Sharts-Engel 1992

Sharts-Engel NC. Aspirin for prevention of pregnancy-induced hypertension. *American Journal of Maternal Child Nursing* 1992;**17**(3):168.

WHO 1988

World Health Organisation International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988;**158**:80-3.

Referencias de otras versiones de esta revisión

CDSR 2003

Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD000492.

Collins 1995

Collins R. Antiplatelet agents for IUGR and pre-eclampsia. [revised 04 May 1994] In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, Crowther C (eds.) *Pregnancy and Childbirth Module*. In: *The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database* [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 2, Oxford: Update Software; 1995.

Duley 1999

Duley L. Aspirin for preventing and treating pre-eclampsia. *BMJ* 1999;**318(7186)**:751-2.

Duley 2001

Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;**322**:329-33.

Knight 2000

Knight M, Duley L, Henderson-Smart D, King J. Antiplatelets for prevention of pre-eclampsia and its consequences: a systematic review. *Hypertension in Pregnancy* 2000;**19(Suppl 1)**:33.

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Australia 1988
Methods	Women given an identification number at trial entry, with randomisation in the hospital pharmacy using a random number sequence linked to this number.
Participants	46 women with singleton pregnancy at 28-36 weeks and concern about fetal welfare, in whom umbilical artery velocity waveform systolic/diastolic ratio > 95th centile. Excluded if DBP > 110 mmHg or > 90 mmHg with proteinuria, and if maternal condition likely to lead to delivery.
Interventions	Exp: aspirin 150 mg daily. Control: placebo.
Outcomes	Women: caesarean section; induction; placental weight. Babies: stillbirth; neonatal death; ventilation; admission to SCBU; cerebroventricular haemorrhage; birthweight; gestation at delivery; head circumference; Apgar scores.
Notes	Women divided into 2 groups: high umbilical artery systolic/diastolic ratio (> 95th but < 99.5th centile) and extreme umbilical artery systolic/diastolic ratio (> 99.5th centile). Data incomplete for second group, so only included if available for all women. Continuous data only presented for some outcomes.
Allocation concealment	B
Study	Australia 1993
Methods	Randomised. Capsules dispensed by pharmacy.
Participants	110 women at 12-24 weeks with either DBP \geq 90 or SBP \geq 140, or a history of PE.
Interventions	Exp: 100 mg aspirin. Control: placebo.
Outcomes	Women: PE.
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Australia 1995
Methods	Instructions about the tablets in numbered sealed opaque envelopes. Women shown 5 envelopes and asked to choose 1.
Participants	51 women at 28-36 weeks with ultrasound diagnosis of restricted fetal growth, umbilical artery. Doppler systolic/diastolic ratio > 95 centile. No previous aspirin during pregnancy.
Interventions	Exp: 100 mg aspirin. Control: starch tablets.
Outcomes	Women: none. Babies: mean gestation at birth; birthweight (< 3 and 10 centile); Apgar 5 minutes; admission SCBU; IVH.
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Australia 1995a
Methods	Randomised by "envelope method", no other information given. 1/21 women (5%) excluded as miscarriage at 20 weeks.

Characteristics of included studies

Participants	21 women with renal disease. 20 had previous early onset PE.
Interventions	Exp: dipyridamole 75-100 mg x 4/day + subcutaneous heparin 7500 u x 2/day. Control: no treatment.
Outcomes	Women: hypertension; proteinuria; 'complications'; c section. Babies: neonatal death; premature birth (< 37 weeks); IUGR (< 10th centile).
Notes	Trial stopped early on advice of 'ad hoc' committee, due to complications in control group.
Allocation concealment	B
Study	Australia 1996
Methods	'Double blind randomised trial'.
Participants	52 primigravid women with abnormal uterine artery waveforms on doppler examination at 22-24 weeks.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg/day. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH, PE, caesarean, abruption Babies: Death, preterm birth (<37 weeks), IUGR (<10 centile), admission SCBU
Notes	
Allocation concealment	D
Study	Australia 1996a
Methods	Randomisation by taking the next in a series of number identical blister packs. 2 women withdrew, one from each group.
Participants	104 primiparous women with abnormal uterine doppler flow at 18 weeks (systolic/diastolic ratio > 3.3 or S/D > 3 and early diastolic notch). Selected from 955 women screened, of whom 186 had abnormal waveforms.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg/day. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE; eclampsia; APH. Babies: preterm birth; SGA.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Australia 1997
Methods	Allocated by a series of random numbers. 10% (12/120) of women were excluded as they withdrew before starting treatment.
Participants	120 women at high risk of PE because of one of the following: pre-existing hypertension (BP greater \geq 140/90 prior to pregnancy on at least two occasions, or on antihypertensive therapy), renal disease, previous early severe PE. Excluded if aspirin allergy, aspirin-sensitive asthma, pre-existing bleeding diathesis or multiple pregnancy.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg modified release daily from 17-19 weeks until delivery. Control: placebo.

Characteristics of included studies

Outcomes	Women: proteinuria; duration of pregnancy; indications for and mode of delivery; maximum antenatal BP; 'complications'. Babies: perinatal death; birthweight; Apgar scores.
Notes	.
Allocation concealment	B
Study	Austria 1992
Methods	Randomised to coded packages of medication; assessment of primary outcome blinded.
Participants	41 primigravid women with positive roll over test (increase of 20 mmHg in DBP) at 28-32 weeks. Exclusions: existing hypertension, renal gut lung or heart disease, IUGR, impending preterm birth.
Interventions	Exp: aspirin 80 mg/day until 37 weeks. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE; caesarean section; preterm birth (37 weeks). Babies: stillbirths; neonatal death; SGA (< 10th centile); neonatal bleeding; admission to SCBU.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Barbados 1998
Methods	Single centre, treatment packs randomly numbered by computer in clinic and dispensed by pharmacist. 55/3697 women (1.5%) excluded after randomisation: 42 because of pack labelling errors, 8 not pregnant and 6 lost to follow-up.
Participants	3697 women at 12-32 weeks gestation. Excluded if: increased risk of bleeding, aspirin allergy, high likelihood of immediate delivery, or previous placental abruption.
Interventions	Exp: aspirin 75 mg controlled release daily until delivery. Control: placebo.
Outcomes	Women: PE; APH; PPH; caesarean section; duration of pregnancy; use of antihypertensives and anticonvulsants. Babies: stillbirth; death before hospital discharge; days in SCBU; bleeding problems; birthweight.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Brazil 1996
Methods	Central telephone randomisation; 39/1009 women (4%) lost to follow up.
Participants	1009 women at 12-32 weeks gestation (mean 22, 41% = or < 20 weeks) "who the obstetrician thought were at risk" of PE - generally low/moderate risk (primip 47%, chronic hypertension 47%, diabetes 6%). Excluded if bleeding risk, asthma, allergy to aspirin, gastric ulcer, placenta praevia.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg/day. Control: placebo.
Outcomes	Women: PE; caesarean section; APH. Babies: SGA; perinatal death; preterm birth; neonatal bleeding.

Characteristics of included studies

Notes	Conducted in 12 university teaching hospitals and 182 obstetric offices.
Allocation concealment	A
Study	CLASP 1994
Methods	By telephoning a central computerised randomisation service. 0.6% (55/9364) lost to follow up. International study. Follow up of surviving children with GP letter at 12 months in UK (4688 with 4675 alive at 12 months) and parental questionnaire at 18 months in UK and Canada (410 with 407 alive at 18 months). For GP letter, 89% response rate, for parental questionnaire 86% responded.
Participants	9364 women at 12-32 weeks gestation at risk of PE or IUGR, or women with established PE or IUGR.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg daily until delivery. Control: placebo.
Outcomes	Women: death; eclampsia; PE; bleeding complications; caesarean section; induction; problems with epidural analgesia; PPH; transfusion; use of antihypertensives or anticonvulsants; compliance. Babies: stillbirth; neonatal death; mortality at one year; birthweight (mean) and centile (< 3rd); gestation at delivery; admission to SCBU; IVH; other neonatal bleeding. Follow up at 12-18 months: developmental delay; congenital malformations; respiratory problems; hospital admissions.
Notes	Compliance: 96% started treatment, 88% took it for at least 80% of the time from entry-delivery. For some outcomes data not presented separately for prophylaxis and treatment. Follow up data only for centres in the UK and Ottawa, Canada.
Allocation concealment	A
Study	China 1996
Methods	"Prospective randomised double-blind study".
Participants	84 women with a singleton pregnancy at high risk of IUGR, and 28-34 weeks gestation.
Interventions	Exp: 75 mg aspirin, from 28-34 weeks for 6-8 weeks. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; caesarean section; preterm delivery. Babies: neonatal death; IUGR; IVH.
Notes	
Allocation concealment	B
Study	China 1999
Methods	Randomisation by offering patient 5 sealed envelopes (2 aspirin, 2 calcium, 1 placebo). 132 women allocated aspirin, 154 calcium and 83 control (total 369). Women allocated calcium excluded from this review. 22 women lost to follow up (14 aspirin, 8 control).
Participants	215 primigravid women with MAP > 80 and < 106 early in 2nd trimester and MAP > 60 at 22-24 weeks.
Interventions	Exp: aspirin 80 mg/day until delivery. Control: unclear, no placebo mentioned.

Characteristics of included studies

Outcomes	Women: PIH; PE; eclampsia; caesarean section. Babies: gestation at delivery (mean); birthweight; Apgar scores.
Notes	Authors provided additional information.
Allocation concealment	B
Study	Colorado 1993
Methods	"Randomised" - no further information; completeness of follow up unclear.
Participants	100 nulliparous women with multiple pregnancy in "early pregnancy".
Interventions	Exp: aspirin 81 mg/day. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE. Babies: none reported.
Notes	Multicentre trial, stopped early due to slow recruitment.
Allocation concealment	B
Study	EPREDA 1991
Methods	Randomised by centre with stratification for one or two previous poor outcomes. 1 woman excluded after randomisation.
Participants	323 women at 15-18 weeks gestation with poor outcome during previous 2 pregnancies, at least one being IUGR, or IUGR in one previous pregnancy. Excluded: twins, uterine malformation, renal disease, secondary hypertension, diabetes, cardiac disease.
Interventions	Study 1: Exp: aspirin 150 mg daily, or aspirin 150 mg plus dipyridamole 225 mg daily. Control: placebo. Study 2: Exp: aspirin 150 mg and dipyridamole 225 mg daily. Control: aspirin 150 mg daily.
Outcomes	Women: death; DBP > 90 mmHg; proteinuria; abruption; caesarean section < 34 weeks; "poor outcome". Babies: stillbirth; neonatal death; ventilation; transfer to intensive care; birthweight < 10th centile; duration of hospital stay (mean).
Notes	Two separate comparisons within the one study. Only data for study 1 included in the review.
Allocation concealment	B
Study	ERASME 2003
Methods	Multicentre, 28 centres in France and one in Belgium. Computer-generated randomisation codes, stratified by centre in blocks of 8. Allocation via online 24 hour computer.
Participants	3294 primiparous women at 14-20 weeks gestation. Singleton or multiple pregnancy. Excluded: known HT, indication or contra indication to aspirin.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg to 34 weeks. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE; placental abruption; C/S; induction; HELLP; PPH; hospital admission; side effects. Babies: stillbirth; neonatal death; SGA (< 10th and < 3rd centile); neonatal IVH; other bleeding; admission SCBU.

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	A
Study	Finland 1993
Methods	Sealed envelopes, no further details. Double-blind. 5.3% (11/208) women excluded. 6 from aspirin group (1 miscarriage, 1 termination for anencephaly, 4 discontinued due to urticaria, raised AST, or prolonged bleeding time), 5 from placebo group (1 miscarriage, 3 discontinued due to raised AST or prolonged bleeding time, 1 lost to follow up).
Participants	208 women with pre-existing hypertension (BP > 140/90 before pregnancy) or previous severe PE (in immediately preceding pregnancy), and 12-18 weeks gestation. Excluded: women proteinuric before pregnancy.
Interventions	Exp: aspirin 50 mg daily. Control: placebo.
Outcomes	Women: exacerbation of hypertension +/- proteinuria; caesarean section; blood loss at delivery (mean); hospitalisation during pregnancy; bleeding time and DBP at 36 weeks (mean). Babies: perinatal death; admission to SCBU; birthweight (mean); SGA; gestation at delivery.
Notes	3 centres.
Allocation concealment	B
Study	Finland 1997
Methods	Randomised, no other information.
Participants	26 high risk women with uterine artery bilateral notches on doppler, at 22-24 weeks.
Interventions	Exp: 50 mg aspirin. Control: no treatment.
Outcomes	Women: PIH; PE; placental abruption; delivery < 37 weeks. Babies: stillbirth; IUGR (< 10th centile); IVH on ultrasound; gestation at delivery (mean); birthweight (mean).
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Finland 2002
Methods	Randomisation in pharmacy. Code broken when last woman delivered. 4 women lost to follow up, 2 each group.
Participants	90 women at risk of PE or IUGR with abnormal uterine doppler. 12-14 weeks gestation.
Interventions	Exp: aspirin 0.5 mg/kg/day. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE; caesarean section. Babies: death; gestation at delivery (mean); birthweight < 2500 g; admission SCBU; IVH.
Notes	
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	France 1985
Methods	"Randomly allocated to group A or B", no other information available. 8.8% (9/102) excluded from analysis (2 controls lost to follow up, 4 treatment and 3 controls had a miscarriage before 16 weeks).
Participants	102 women at high risk of PE or IUGR; for example, if several previous complicated pregnancies or vascular risk factors such as essential hypertension (BP > 160/95) or a family history of hypertension. Excluded: women with secondary hypertension or known or suspected renal disease.
Interventions	Exp: aspirin 150 mg and dipyridamole 300 mg daily, from 3 months until delivery. Control: no antiplatelet agent.
Outcomes	Women: PIH (BP at least 140/85 mmHg; PE; caesarean section; abnormal bleeding during delivery or caesarean section; abruption; headache. Babies: stillbirth; neonatal death; fetal malformation; birthweight < 10th and < 3rd centile (livebirths only); haemorrhagic complication (undefined).
Notes	
Allocation concealment	B
Study	France 1990
Methods	"Randomised study", no other information given.
Participants	91 women at high risk of PIH because of previous early onset PE, severe IUGR or fetal death due to placental insufficiency.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg and dipyridamole 300 mg daily until delivery. Control: no treatment.
Outcomes	Women: PIH +/-; duration of pregnancy (mean). Babies: fetal death; birthweight (mean).
Notes	Published in abstract form only.
Allocation concealment	B
Study	Germany 2000
Methods	Computer-generated random sequence. Blister packs, and the code held separately from person doing randomisation.
Participants	43 women with singleton pregnancy, < 20 weeks gestation with early IUGR, impaired uteroplacental flow, chronic HT, or history of IUGR, stillbirth, or PE. Excluded: diabetes, pre-existing HT or proteinuria, fetal malformation.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg/day. Control: placebo.
Outcomes	Women: PE. Babies: gestation at birth (mean); birthweight (mean).
Notes	
Allocation concealment	A
Study	India 1993
Methods	Method of randomisation not specified; assessment of outcome not blinded.
Participants	100 women with PIH at 24-36 weeks gestation.

Characteristics of included studies

Interventions	Exp: aspirin 60 mg/day. Control: 'standard treatments only'.
Outcomes	Women: severe PIH (proteinuria not specified); eclampsia; preterm (gestation not specified). Babies: stillbirths; neonatal deaths; SGA.
Notes	Unclear whether aspirin group also had 'standard treatments'.
Allocation concealment	B
Study	India 1994
Methods	"Randomly allocated", no other information given.
Participants	94 nulliparous women with PIH in the 3rd trimester (SBP at least 140 mmHg, and/or DBP at least 90 mmHg, on two occasions more than 6 hours but less than 24 hours apart).
Interventions	Exp: aspirin 75 mg daily, until 10 days before EDD. Control: no antiplatelet agent.
Outcomes	Women: development of PE; eclampsia or abruption; mean fall in BP; rise in BP. Babies: neonatal death; admission to SCBU; gestational age at delivery (mean); birthweight (mean); Apgar at 1 minute; macroscopic haematuria.
Notes	Exclusion criteria not described.
Allocation concealment	B
Study	India 1999
Methods	Randomised trial, no further details. 2 women allocated aspirin lost to follow up, 1 allocated placebo.
Participants	163 women with PIH at 20-32 weeks.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg daily. Control: placebo. Treatment continued to 38 weeks,
Outcomes	Women: PE; eclampsia. Babies: perinatal death; IUGR < 10th centile.
Notes	Available as an abstract only.
Allocation concealment	B
Study	Israel 1989
Methods	Coded packages of 100 pills allocated according to a computer-generated randomisation list.
Participants	65 women with either twin pregnancy, a history of PE or in first pregnancy, and a positive rollover test at 28-29 weeks gestation.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg daily. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH +/- proteinuria (BP > 140/90 on at least two occasions within 24 hours; proteinuria > 1 g/24 h); caesarean section; length of hospitalisation (mean). Babies: stillbirth; neonatal death; gestation at birth (mean); born < 37 weeks; birthweight < 10th centile; Apgar scores; ventilation; admission to SCBU; IVH; haematuria; cephalhaematoma; sepsis workup.

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	A
Study	Israel 1990
Methods	"Divided randomly into two groups", no other information given.
Participants	47 nulliparous at 30-36 weeks with mild PIH (BP > 140/90 but < 165/110), no signs of PE, normal platelets and proteinuria > 500 mg/24h. Excluded if aspirin sensitivity, chronic hypertension, renal disease or antihypertensive drugs.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg until 5 days before EDD. Control: placebo.
Outcomes	Women: PE (BP > 165/110 with low platelet count and/or proteinuria > 500 mg/24 h); caesarean section. Babies: gestation at delivery; birthweight (mean); Apgar score at 5 minutes (mean).
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Israel 1994
Methods	Allocated to a coded package according to randomisation list. 1 women withdrawn from placebo group because of thrombocytopaenia - outcomes included where possible.
Participants	48 women with twin pregnancies at about 18 weeks.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg/day. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE; caesarean section; IUGR. Babies: preterm birth; perinatal mortality; birthweight discordancy (15%).
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Italy 1989
Methods	"Randomly assigned", no other information given.
Participants	33 women at risk of hypertension because of essential hypertension or a significant previous obstetric history (placental insufficiency causing fetal death, severe IUGR or PE < 32 weeks). Excluded: if antiphospholipid antibodies.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg daily from 12 weeks until delivery. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH (BP>140/90 and BP previously normal); gestation at delivery (mean). Babies: perinatal death; assisted ventilation; haemorrhagic complications; birthweight < 10th centile for gestational age; born < 37 weeks gestation; Apgar scores (mean) RDS.
Notes	
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Italy 1993
Methods	Allocation by a telephone call to one of two randomisation centres. 5.8% (64/1106) of women lost to follow up (18/523 aspirin, 46/583 control). Follow up: postal questionnaire to parents for 1083 children at 18 months (excludes 41 born before follow-up started). One reminder and up to 3 telephone calls for non-responders. Data for 427 aspirin (72%) and 361 no treatment (73%).
Participants	1106 women at 16-32 weeks gestation. Prophylactic: age < 18 or > 40 yr, mild-moderate chronic hypertension, nephropathy with normal renal function and BP, PIH or IUGR in previous pregnancy, twin pregnancy). Therapeutic: PIH (DBP 90-110 mmHg) or early IUGR (fetal abdominal circumference ≥ 2 standard deviations below mean for gestational age). Excluded: Chronic disease, allergy to aspirin, fetal malformation.
Interventions	Exp: aspirin 50 mg daily. Control: no treatment.
Outcomes	Women: PIH +/- proteinuria; abruption; induced or spontaneous abortion; caesarean section. Babies: perinatal mortality; gestation at delivery; birthweight < 10th or < 5th centile; admission to SCBU; IVH; gastric bleed. At 18 months: death; malformations height and weight < 10th centile, and respiratory; motor; sight; hearing or language problems.
Notes	Data not presented separately for prophylaxis and treatment, and so all women included in prophylaxis for this review. For follow up, no difference between responders and non-responders in baseline characteristics and outcome at discharge from hospital. Also, no differences in information collected by post or by telephone.
Allocation concealment	A
Study	Italy 1999
Methods	"Randomised". 9 women stopped treatment early, 4 aspirin and 5 control.
Participants	216 women aged 18-36 with pre-existing HT or history of severe PE, at 12-26 weeks.
Interventions	Exp: 50 mg aspirin/day. Control: placebo.
Outcomes	Women: PE.
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Jamaica 1998
Methods	Women given sequential numbers on admission which identified a bottle containing either aspirin or placebo. 179/6275 (3%) lost to follow up. 50 women with multiple pregnancy excluded. Some women entered twice and given aspirin and placebo excluded, but numbers not given.
Participants	6275 primiparous women < 32 weeks and no contraindication to aspirin. 144 aspirin women and 161 placebo randomised after 32 weeks, but included in analysis.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg daily until delivery. Control: placebo.

Characteristics of included studies

Outcomes	Women: hypertension (DBP \geq 90 mmHg or SBP \geq 140 mmHg or rise of 25 mmHg DBP or 40 mmHg SBP); PE; eclampsia; caesarean section; antenatal admission; PPH. Baby: perinatal mortality; preterm delivery; birthweight < 2500 g; admission to SCBU; 5 minute Apgar < 5; IVH; other neonatal bleeding.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Japan 1999
Methods	"Enrolled randomly", no further information.
Participants	40 women with severe PE in previous pregnancy. Enrolled at 6-18 weeks, treatment started at 20 weeks.
Interventions	Exp: ozagrel hydrochloride, 400 mg/day from 20 weeks - delivery. Control: placebo.
Outcomes	Women: PE. Babies: preterm delivery; delivery < 32 weeks; SGA.
Notes	Ozagrel is a thromboxane synthetase inhibitor.
Allocation concealment	B
Study	Netherlands 1986
Methods	Coded packages, allocated according to a randomisation list. 2 women in treatment group excluded because of non-compliance, but data for some clinical outcomes reported.
Participants	46 angiotensin II sensitive primigravid women at 28 weeks gestation with uncomplicated pregnancies, no history of hypertension, cardiovascular or renal disease, DBP < 80 mmHg and taking no drugs except iron.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg daily. Control: placebo.
Outcomes	Women: eclampsia; PIH (DBP at least 95 mmHg on two or more occasions 6 hours apart); PE (hypertension as above plus proteinuria > 0.5 g/L); preterm delivery (< 37 weeks); caesarean section. Babies: stillbirth; neonatal death; RDS; birthweight for gestational age < 10th or < 3rd centiles.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Netherlands 1989
Methods	Coded packages containing trial drug allocated according to a randomisation list.
Participants	10 primigravid women with chronic hypertension and a positive angiotensin II sensitivity test at 26 weeks gestation. No proteinuria, BP < 90 mmHg diastolic, serum creatinine < 70 μ mol/L and an adequately grown fetus.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH (rise in DBP of 20 mmHg or more); PE (hypertension as before plus proteinuria \geq 500 mg/L); caesarean section. Babies: birthweight < 10th centile.

Characteristics of included studies

Notes	All women had methyl dopa.
Allocation concealment	B
Study	Netherlands 1991a
Methods	Coded packages allocated according to a randomisation sheet. Code broken at 34 weeks, some women then started aspirin.
Participants	36 women with a positive angiotensin II sensitivity test at 28 weeks.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg daily from 28-32 weeks. Control: placebo.
Outcomes	Women: hypertension at 34 weeks. Babies: stillbirths.
Notes	
Allocation concealment	B
Study	S Africa 1988
Methods	By computer-generated random numbers, no other information. One woman lost to follow up.
Participants	44 women with elevated mid trimester BP, 12-28 weeks gestation, DBP 80-105 mmHg, and otherwise normal.
Interventions	Exp1: aspirin 81 mg daily. Exp2: aspirin 81 mg + dipyridamole 200 mg daily. Control: no antiplatelet agent.
Outcomes	Women: PE. Babies: stillbirth.
Notes	Published only as an abstract.
Allocation concealment	B
Study	Spain 1997
Methods	Computer-generated random numbers used to prepare a table for the sequence of allocation. Tablets in identical blister packs. Allocated to 6 groups, according to treatment and timing of administration. 7 women excluded, because poor compliance or incomplete blood pressure assessments.
Participants	107 women aged 18-40 years at < 16 weeks gestation and at moderate risk of pre-eclampsia. For example, family or own history of PIH, PE, chronic HT, cardiovascular or endocrine problem, bleeding or endocrine disease. Excluded: multiple pregnancy.
Interventions	Exp: 100 mg aspirin. Control: placebo. Each treatment group could also be allocated to 3 different times of the day.
Outcomes	Women: PIH; PE; caesarean; abruption. Baby: death; preterm birth (< 37 weeks); IUGR.
Notes	Testing the hypothesis that aspirin effects are time dependant, being greater in the evening.
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	Spain 1999
Methods	Randomised. Tablets in identical blister packs. Allocated to 6 groups, according to treatment and timing of administration. 15 women excluded, because poor compliance or incomplete blood pressure assessments.
Participants	255 women aged 18-40 years at < 16 weeks gestation and at moderate risk of pre-eclampsia. For example, family or own history of PIH, PE, chronic HT, cardiovascular or endocrine problem, bleeding or endocrine disease. Excluded: multiple pregnancy.
Interventions	Exp: 100 mg aspirin. Control: placebo. Each treatment group could also be allocated to 3 different times of the day.
Outcomes	Women: mean 24 h BP. Baby: IUGR.
Notes	Testing the hypothesis that aspirin effects are time dependant, being greater in the evening. Data entered into the review from the main publication. Data for a total of 341 women has been presented, but in abstract only and incomplete.
Allocation concealment	A
Study	Tanzania 1995
Methods	Coded packages, A and B. No other information.
Participants	127 women with a positive roll over test. Excluded if hypertension or increased BP before screening, proteinuria > 300 mg.
Interventions	Exp: 80 mg aspirin daily. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE. Baby: none.
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Thailand 1996
Methods	Author clarification of randomisation - "Identical treatment and placebo tablets (22 weeks supply) in identical containers (100 per box) - patient chose a container at random". Compliance testing - 86% aspirin, 81% placebo. 10% lost after randomisation (aspirin - 106 returned home, 1 rubella, 2 rashes; placebo - 38 returned home, 1 twin, 1 abortion, 1 HIV, 1 fetal abnormality, 1 stillbirth).
Participants	1500 low-risk nulliparous women at 18-22 weeks, ultrasound to confirm dates (mean age at randomisation 20.7 weeks). Exclusions: renal or cardiovascular disease, diabetes, twins, hypertension.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg/day, until birth. Control: placebo.
Outcomes	Women: death; PIH; PE; eclampsia; C/S; APH. Babies: stillbirth; preterm birth; SGA.
Notes	
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	UK 1990
Methods	Computer-generated randomisation list. Serially numbered bottles dispensed by pharmacist. 5.7% (6/106) excluded after randomisation (5 women moved house, 1 withdrew after 3 weeks).
Participants	106 primigravid women with persistently abnormal doppler waveform studies at 24 weeks gestation. Excluded: aspirin allergy, diabetes, bleeding disorders, peptic ulceration, systemic lupus erythematosus.
Interventions	Exp: aspirin 75 mg daily. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; proteinuria; hypertension < 37 weeks gestation; caesarean section for complications of hypertension. Babies: perinatal death; birthweight < 5th centile.
Notes	Lancet contacted to confirm this study has not been retracted.
Allocation concealment	A
Study	UK 1992
Methods	"Simply randomised with block size four".
Participants	(a) 18 normal primigravidae, 16 weeks gestation, and (b) 16 primigravidae with gestational hypertension but no proteinuria at > 20 weeks.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg daily until delivery. Control: placebo.
Outcomes	Women: duration of labour; blood loss at delivery. Babies: < 36 weeks at delivery; birthweight < 10th centile; minor bruising of newborn.
Notes	Continuous data only presented for some outcomes.
Allocation concealment	B
Study	UK 1992b
Methods	"Randomly allocated", no other information given.
Participants	26 women with history of recurrent miscarriage or connective tissue disorder, and positive anticardiolipin antibodies.
Interventions	Exp: aspirin 75 mg daily. Control: no treatment.
Outcomes	Women: miscarriage. Babies: neonatal death.
Notes	
Allocation concealment	B
Study	UK 1995
Methods	Computer-generated randomisation list used to produce sealed envelopes. 4/122 women (3%) withdrew after randomisation.
Participants	122 women with no previous pregnancy proceeding beyond 12 weeks, Hb > 13.2 g/dL at 12-19 weeks gestation, DBP < 90 mmHg and no proteinuria. Excluded if multiple pregnancy, diabetes, recurrent miscarriage or contraindication to aspirin.

Characteristics of included studies

Interventions	Exp: aspirin 75 mg from 18 weeks until delivery. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE; eclampsia; abruption; caesarean section; induction of labour; side-effects. Babies: perinatal mortality; delivery < 34 weeks gestation; admission to SCBU; birthweight < 5th centile.
Notes	Trial conducted 1989-92.
Allocation concealment	B
Study	USA 1993
Methods	Efforts were made to conceal randomization; placebo controlled; < 1% loss; blind assessment of outcome.
Participants	604 primiparous women at 24 weeks, in single antenatal clinic. Exclusions: renal or collagen disease, diabetes, essential hypertension, multiple pregnancy.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg/day, from 22 weeks. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE; eclampsia; APH; caesarean section; preterm delivery (< 37, < 34, < 32 weeks). Babies: perinatal death; SGA.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	USA 1993a
Methods	"Assigned randomly" no further details. 150/3135 (4.8%) lost to follow up: 85 from aspirin group and 65 from placebo.
Participants	3135 nulliparous women at 13-25 weeks with BP < 135/85 and no proteinuria; out of the 4241 entered into a run-in compliance phase. Exclusions: chronic hypertension, diabetes, renal disease, other medical illness.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg/day. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE; eclampsia; caesarean section; abruption; preterm delivery; PPH. Babies: stillbirths; neonatal deaths; SGA < 10th centile; bleeding.
Notes	Mean gestation at trial entry 19.8 weeks.
Allocation concealment	B
Study	USA 1994
Methods	"Randomised", no further details. 5/54 (9%) women lost to follow up.
Participants	54 women with chronic hypertension or previous severe PE, enrolled at 13-15 weeks.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg sustained release/day until 37 weeks. Control: placebo.
Outcomes	Women: PE. Babies: stillbirth; SGA.
Notes	Published as abstract only.
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	USA 1998
Methods	Packets prepared using computer-generated random numbers. Opened consecutively in each centre. 36/2539 women (1%) lost to follow up.
Participants	2539 women 13-26 weeks gestation with insulin treated diabetes, chronic hypertension, multiple pregnancy or PE in a previous pregnancy. Women with multiple pregnancy excluded if also diabetes, chronic hypertension or proteinuria.
Interventions	Exp: aspirin 60 mg daily. Control: placebo.
Outcomes	Women: PIH; PE; abruption; preterm delivery; PPH. Baby: death; IUGR (< 10th centile); IVH; other neonatal bleeding.
Notes	Additional data provided by the authors.
Allocation concealment	A
Study	Venezuela 2000
Methods	"Randomised" no further information.
Participants	127 nuliparous women < 29 weeks gestation. At risk of PE because previous PE, obesity, HT, diabetes, nephropathy, MAP > 85, positive roll over test, family history PE, multiple pregnancy or < 20 years.
Interventions	Exp: aspirin 100 mg X3/week + vitamin C 500 mg/day + vitamin E 400 IU/day fish oil x3/day.
Outcomes	Women: PE.
Notes	Abstract only.
Allocation concealment	B
Study	Zimbabwe 1998
Methods	Randomisation list used to determine the sequence of numbered containers. 20/250 (8%) women lost to follow up.
Participants	250 women at 20-28 weeks with a history of PE in a previous pregnancy, especially if at < 32 weeks, or chronic hypertension. Excluded if hypersensitivity to aspirin, PE this pregnancy, bleeding or peptic disorder.
Interventions	Exp: aspirin 75 mg/day. Control: placebo.
Outcomes	Woman: PE; antihypertensive drug; preterm delivery; PPH; caesarean section. Baby: death; IUGR; admission SCBU.
Notes	
Allocation concealment	B

Notas:

APH: antepartum haemorrhage
 AST: aspartate aminotransferase
 DBP: diastolic blood pressure
 EDD: estimated date of delivery
 Exp: experimental group
 IUGR: intrauterine growth restriction
 Hb: haemoglobin
 IVH: intraventricular haemorrhage
 MAP: mean arterial pressure

Characteristics of included studies

PE: pre-eclampsia
 PIH: pregnancy induced hypertension
 PPH: postpartum haemorrhage
 RDS: respiratory distress syndrome
 SBP: systolic blood pressure
 SCBU: special care baby unit
 SGA: small for gestational age
 yr: year

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Australia 1989	41% of participants (9/16) excluded postrandomisation as refused to take treatment. Trial abandoned. Intervention: aspirin versus placebo.
Australia 1989a	No relevant outcomes reported. Study design: "randomly treated", no other information given. Participants: 27 women with uncomplicated twin pregnancies at 28-30 weeks gestation. Interventions: aspirin 100 mg daily versus placebo. Outcomes: mean placental weight, mean gestation at delivery, mean birthweight.
Brazil 1992	Method of allocation to treatment group not stated. No clinical outcomes reported. Available as an abstract only. Participants: 67 high risk women with abnormal doppler at 26 weeks. Interventions: 60 mg aspirin daily versus placebo.
China 1991	Abstract only available in English, no clinical outcomes. Participants: women at risk of PIH. Interventions: aspirin 50 mg versus placebo.
Colombia 1996	200 women included in the study, data only presented for 97 who completed the protocol. Study design: randomised trial, no other information. Participants: 200 high risk women: primigravidae, with antecedents of PIH or chronic hypertension. Intervention: 100 mg aspirin versus placebo.
ERASME 2003a	Comparison of doppler vs no doppler estimation of uterine artery flow velocities. Study design: randomised trial (2 treatment:1 control). Participants: 1870 nulliparous women at 14-20 weeks gestation. Intervention: doppler at 22 to 24 weeks. If abnormal doppler given 100 mg aspirin until 36 weeks.
East Germany 1986	No clinical outcomes, available as abstract only. Study design: "prospective randomised study". Participants: 142 women in the third trimester. Interventions: aspirin (96 women) versus no antiplatelet agent (46 women).
East Germany 1988	Method of allocation not stated, described as "double-blind" but two very different interventions. No outcomes reported. Participants: 100 primigravidae with "normal pregnancies". Interventions: aspirin versus magnesium sulphate versus placebo.
Finland 1993a	No clinical outcomes reported. Study design: women treated in "random order". Participants: 14 women with systemic lupus erythematosus. Intervention: 50 mg aspirin versus placebo.

Characteristics of excluded studies

France 2001	<p>Comparison of doppler with no doppler. Study design: multicentre randomised trial. Numbered sealed envelopes. 184 (6%) lost to follow up. Participants: 3317 women in routine antenatal clinic Intervention: doppler, with aspirin if results abnormal, vs no doppler</p>
Germany 1986	<p>Abstract only, no clinical outcomes reported.</p>
India 1991	<p>Abstract only, no clinical outcomes available. Study design: "randomised controlled trial", no further information. Participants: 200 women at risk of IUGR or with IUGR in current pregnancy Intervention: dipyridamole + aspirin versus control.</p>
India 1993a	<p>Trial in progress in 1993, no longer recruiting. No data available. Further information requested from trialists. Study design: randomised trial. Participants: previous fetal loss > 20 weeks or IUGR in previous pregnancy. Interventions: aspirin versus placebo.</p>
India 1997	<p>Quasi random study, consecutive women allocated treatment or control. 21/71 women (29%) excluded from the analysis. Participants: 71 women with a positive roll over test at 28-32 weeks, and previous history of essential hypertension or PIH. Interventions: 50 mg aspirin, not stated whether placebo. Outcomes: PIH, gestation at delivery, birthweight.</p>
India 1998	<p>Not a randomised trial. 22 neonates born to women who took aspirin during pregnancy compared to matched controls.</p>
Iran 2002	<p>Likely inadequate concealment of allocation. Random number tables for allocation, without any mention of blinding, and imbalances between the groups at trial entry. Study design: allocation using random number tables, no further information. Participants: 990 nulliparous women, < 20 weeks. Intervention: aspirin 75 g vs 500 mg calcium vs no treatment.</p>
Ireland 1995	<p>Comparison of two different aspirin preparations. No clinical outcomes. Study design: "randomly assigned in a double blind fashion". Participants: 18 normotensive women and 18 women with pre-eclampsia. Intervention: aspirin 75 mg/day versus controlled release aspirin 75 mg/day. Outcomes: no clinical outcomes reported.</p>
Italy 1986	<p>Not a randomised trial, concurrent controls. Participants: 34 high risk women. Interventions: heparin and dipyridamole, compared with untreated controls.</p>
Libya 2000	<p>Abstract only. Large imbalance between the groups in an open study (538 vs 372), no information about concealment of allocation. Study design: "randomised" Participants: 910 primigravid women Interventions: aspirin 150 mg/day from 20 weeks vs no aspirin</p>
Netherlands 1991	<p>No outcomes reported. Available as an abstract only. Study design: "randomly allocated", no other information. Participants: 41 women with 2 or more previous pregnancies complicated by severe IUGR and placental infarction, no other complications. Interventions: aspirin 1 mg/kg daily and dipyridamole 75 mg x 3 daily versus aspirin alone. From 12-34 weeks.</p>

Characteristics of excluded studies

Netherlands/UK 1994	No clinical data available. Published as abstract only. Study design: "double blind randomised". Participants: 193 primiparous women with resistance index 0.58, or more, in one or both arcuate arteries at 24 weeks. Interventions: allylestrenol 25 mg plus aspirin 60 mg/ day versus double placebo.
New Zealand 1990	No outcomes reported, this was a feasibility study and the trial was abandoned due to poor recruitment. Study design: "randomised trial" no other information. Participants: 4 nulliparous women < 16 weeks. Interventions: aspirin 100 mg versus placebo.
New Zealand 1998	> 20% of recruited women excluded. 34/99 (34%) women excluded as <14 days on trial treatment. Study design: randomised trial. Participants: 99 women with normal anatomy scan < 20 weeks and ultrasound diagnosis of IUGR at 24-36 weeks, plus abnormal umbilical doppler. Interventions: 100 mg aspirin daily versus placebo. Outcomes: caesarean section, birthweight, baby deaths, days in hospital for the baby.
New Zealand 2000	10 women (20%) excluded because antibody levels had not met eligibility criteria, or second test normal. Study design: computer-generated sequence, sealed envelopes Participants: 50 women with antiphospholipid syndrome, 3 or more miscarriages and 1 or more antibodies increased. Interventions: aspirin 75 mg v placebo. Outcomes: PIH, PE, caesarean section, preterm delivery, SGA.
Pakistan 1994	Comparison of aspirin with antihypertensive drugs. Method of allocation unclear, but the description implies quasi-randomisation. Study design: consecutive patients randomly divided into two treatment groups. Participants: 200 women with either a previous history of PE or eclampsia, or BP 140/90 x 2 15 days apart or mild essential hypertension. Intervention: 75 mg aspirin x 2/day versus routine antihypertensive drugs if BP > 100 mmHg.
Pergar 1987	Method of allocation not stated and no clinical outcomes reported. Participants: 300 women with IUGR in the previous pregnancy or two previous consecutive pregnancies, 15-17 weeks gestation. Interventions: dipyridamole 225 mg/day, until delivery, versus placebo.
Poland 1999	Abstract only. Large imbalance between groups (22 vs 9) in an open study with no information about concealment of allocation. Study design: "randomly assigned" but no further details. Participants: 31 women with IUGR. Interventions: aspirin (1.5 mg/kg) versus no aspirin plus 'standard treatment'.
Russia 1994	Data discrepancies which have not yet been resolved with the authors. Available in English as abstract only. Translation of Russian full paper available. Abstract published in 1994 reports 76 women recruited, Russian paper published in 1993 reports 64 women recruited. Study design: 'randomised'. Participants: 76 women with chronic glomerulonephritis or essential hypertension. Interventions: aspirin 125 mg plus dipyridamol 150-225 mg/day versus no treatment.
Russia 2000	Denominators not reported. Available as abstract only. Completeness of follow up unclear. Study design: "randomised double-blind". Participants: 383 high risk women. Interventions: aspirin 60 mg/day versus placebo.

Characteristics of excluded studies

Slovenia 1992	No clinical outcomes reported. Available as an abstract only. Study design: "randomly allocated", no other information. Participants: 43 women at risk of PE on the basis of their obstetric history. Interventions: aspirin 150 mg + dipyridamole 225 mg daily from 16 weeks until delivery versus no treatment.
Slovenia 1994	Abstract only with no data reported. Study design: "randomly allocated". Participants: 20 women at high risk for gestational hypertension. Interventions: aspirin 100 mg/day versus n-3 fatty acids 3 g/day.
South Africa 1986	Published in abstract only, no data available. Study design: sealed numbered envelopes, no other information provided. Participants: 152 primigravid women with normal BP and pregnancy at first antenatal hospital visit. Interventions: 75 mg aspirin daily versus placebo.
Spain + others 2000	172/768 (22%) women lost to follow up. Abstract only. Study design: multicentre randomised trial in Spain, Portugal, Ecuador, Argentina and Brazil. Participants: women at 12-16 weeks gestation, BP < 135/85 and no proteinuria. Interventions: aspirin 100 mg vs placebo.
Spain 2003	No clinical data. Study design: "randomly assigned". Participants: 341 women at high risk for PE. Intervention: 6 groups, allocated to 100 mg aspirin or placebo at three different times of day.
Switzerland 2000	Compared aspirin (100 mg/day) with aspirin plus low molecular weight heparin. Available as an abstract only. Study design: randomly assigned, no other information.
Trinidad 1997	Not a randomised comparison of aspirin with placebo. Study design: alternate allocation to supplemented or control group, and the supplemented group randomised using random number tables to three intervention groups. Participants: 510 women, primigravid or with previous PE. Interventions: 1200 mg calcium versus 60 mg calcium + 80 mg aspirin versus 80 mg aspirin versus control.
Tunisia 1989	Not a randomised trial. Concurrent controls. Participants: sixty women with previous hypertension in pregnancy. Interventions: aspirin 250 mg 2nd daily and dipyridamole 300 mg daily if < 12 weeks gestation or standard treatment if 12-20 weeks.
UK 1992a	No clinical outcomes reported. Study design: "randomised trial" no further information. Participants: 52 high risk women > 24 weeks gestation. Interventions: aspirin 75 mg/day versus placebo.
UK 1993	Study of bleeding times in a subgroup of a larger trial. No clinical outcomes reported. The full trial report does not appear to have been published. Participants: 30 women Intervention: aspirin versus placebo.
UK 1994	Paper retracted by journal editors, suspected fraud.

Characteristics of excluded studies

UK 2000	Concern about potential for major bias: concealment of allocation not adequate, no placebo, active group had different care to control group (see below) Study design: sealed envelopes, no further details. Participants: 116 women at 19-21 weeks with abnormal uterine artery doppler. Intervention: aspirin 100 mg. Doppler repeated at 24 weeks, if normal aspirin stopped. If persistent notching aspirin continued and further scans every 4 weeks. Control group, no aspirin, no routine doppler. Usual antenatal care.
USA 1988	No data available.
USA 1988a	No clinical data available. Trial registered as planned in 1988, but no data published. Study design: coded drugs. Participants: women with a history of previous stillbirth or IUGR but negative for systemic lupus and lupus anticoagulant. Interventions: aspirin versus placebo.
USA 1989	Participants were 40 normal pregnant women in the 3rd trimester, not women with PE or considered to be at risk of PE. Interventions: aspirin 10 mg, or 60 mg or 80 mg daily versus placebo (four groups). Outcomes: APH, PPH, stillbirth, mean birthweight, Apgar scores.
USA 1990	Interim report of 20 women from a study with a planned sample size of 160. Percentages only reported, with no denominators. Published as an abstract only. Study design: "prospective, placebo-controlled, double-blind study", no other information given. Participants: primiparous women, ultrasound confirmation of dates < 20 weeks gestation. Intervention: aspirin 80 mg daily versus placebo.
USA 1990a	Registered as a planned trial in 1990. Recruitment due to start in November 1990, but no further information available. Participants: multiparous women with a multiple pregnancy. Interventions: aspirin versus placebo.
USA 1993b	Comparison of prednisone + aspirin with aspirin alone. Study design: sequential opaque envelopes. Participants: 39 antiphospholipid antibody positive women.
USA 1993c	No clinical outcomes reported. Study design: "randomised double blind crossover". Participants: 24 women with hypertension or other complications. Intervention: acetaminophen versus indomethacin versus control.
USA 1996	Women with uncomplicated pregnancy. No relevant outcomes. Study design: randomised, no other information. Participants: 12 women with uncomplicated pregnancy at 28-34 weeks. Intervention: four groups. Aspirin 20 mg versus 40 mg versus 80 mg versus placebo. Outcomes: haematological measures only.
Uganda 1992	Planned in 1992. No further information.
West Germany 1977	No clinical outcomes reported, published in abstract only. Study design: "double-blind trial". Participants: 40 women with suspected early IUGR, 30-33 weeks. Intervention: dipyridamole versus placebo.

Notas:

APH: antepartum haemorrhage
IUGR: intrauterine growth restriction
PE: pre-eclampsia
PIH: pregnancy induced hypertension

Characteristics of excluded studies

PPH: postpartum haemorrhage
SGA: small-for-gestational age
vs: versus

Characteristics of ongoing studies

Study	Brazil 1996
Trial name or title	AASHAC
Participants	Women at 12-26 weeks with chronic hypertension.
Interventions	Aspirin 100mg daily versus placebo.
Outcomes	PE; prematurity; IUGR.
Starting date	Not known.
Contact information	Not known.
Notes	Results due 1999.

Notas:

IUGR: intrauterine growth restriction

PE: pre-eclampsia

CARÁTULA

Titulo	Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones
Autor(es)	Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF
Contribución de los autores	<p>Todos los revisores colaboraron en el desarrollo del protocolo. Marian Knight redactó el primer borrador del protocolo, que se modificó después de la discusión y los comentarios de otros revisores. Marian Knight y Lelia Duley realizaron las búsquedas, con la ayuda del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) y decidieron cuáles eran los estudios potencialmente elegibles. Todos los revisores ayudaron en la obtención de los datos. Los datos fueron introducidos por Marian Knight, Lelia Duley y David Henderson-Smart. Todos los revisores ayudaron a verificar los datos. Todos los autores han contribuido en la preparación del informe final, a partir del borrador redactado por Lelia Duley.</p> <p>Lelia Duley evaluó los estudios elegibles y obtuvo los datos. Lelia Duley, en colaboración con David Henderson-Smart, revisó el informe de la revisión. Todos los revisores han contribuido con el informe de la revisión actualizada.</p>
Número de protocolo publicado inicialmente	1997/4
Número de revisión publicada inicialmente	2000/2
Fecha de la modificación más reciente"	24 noviembre 2003

"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	22 julio 2003
Cambios más recientes	Esta revisión actualiza la versión anterior publicada en la Cochrane Library en el número 2, 2000. Se han incluido ocho ensayos adicionales (Australia 1993; Finland 2002; ERASME 2003; Germany 2000; India 1999; Spain 1997; Spain 1999; Venezuela 2000). Se han evaluado y excluido once ensayos adicionales (China 1991; ERASME 2003a; Iran 2002; Lybia 2000; New Zealand 2000; Poland 1999; Russia 2000; Spain 2003; Spain + others 2000; Switzerland 2000; UK 2000). Los ensayos clasificados anteriormente como "tratamiento" en lugar de "prevención" (India 1993; Israel 1990; RU 1992) evaluaron la aspirina para el tratamiento de mujeres con hipertensión inducida por el embarazo para prevenir que evolución hacia la preeclampsia, por lo que ahora se incluyeron con los ensayos de prevención. El tratamiento de la preeclampsia se analizará en otra revisión.
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	01 julio 2003
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	14 julio 2003
Dirección de contacto	Dr Lelia Duley Obstetric Epidemiologist Resource Centre for Randomised Trials Institute of Health Sciences Old Road Headington Oxford OX3 7LF UK Teléfono: +44 1865 226642 E-mail: lelia.duley@ndm.ox.ac.uk Facsimile: +44 1865 227173
Número de la Cochrane Library	CD004659-ES
Grupo editorial	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group
Código del grupo editorial	HM-PREG

COMENTARIOS Y CRITICAS

Coomarasamy, February 2001

Resumen:

[Aspirin has clinically significant benefit in high risk groups - Summary NNT can mislead clinicians and women]

Editor - The systematic review (1;2) of antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia found statistically significant reduction in pre-eclampsia and other outcomes such as fetal or neonatal death. The authors concluded that the benefit was 'small to moderate' and the implication for practice was that 'relatively large numbers of women will need to be treated to prevent a single adverse outcome'. With the numbers of women needed to be treated to prevent one case of pre-eclampsia reported as 100 (95% CI 59 to 167), clinicians (and women) might not think treatment worthwhile.

However, calculating numbers needed to treat from pooled meta-analysis data may be inappropriate, if it is possible to identify subgroups of patients with substantially differing baseline risks(3). In women with high levels of baseline risk, and assuming constant relative risk from treatment, numbers needed to treat are smaller (4), and both clinicians and women may be much more likely to wish to use aspirin to prevent pre-eclampsia. It has been suggested(1;2) that meta-analysis of individual patient data would be useful both in identifying high-risk subgroups, and estimating the benefit they derive from antiplatelet treatment. However, such meta-analyses generally take a long time to complete(5). What should clinicians do in the mean time?

We can see no reason for thinking that the reduction in relative risk for various risk levels will be substantially different. If high-risk (or low risk) women can be identified, by any means, specific numbers needed to treat can then be generated by using pooled relative risk estimates from reviews of effectiveness(4), making the decision to treat (or not) more appropriate and, in this particular case, probably more clear-cut for most women.

We systematically reviewed the accuracy of uterine artery Doppler in early pregnancy for predicting pre-eclampsia(6). In clinically high-risk women, a positive Doppler result (abnormal flow velocimetry ratio or the presence diastolic notch) meant a 23.5% (95% CI 18.6 to 29.2) risk of developing pre-eclampsia. With baseline risk elevated to this level and assuming the global estimated relative risk of 0.85 (1), we estimate that 31 (95% CI 18 to 55) patients will be needed to be treated with aspirin to prevent one case of pre-eclampsia. We would thus expect most women with abnormal uterine artery Dopplers, when advised by their clinicians, to request antiplatelet treatment.

1. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;322: 329-333..
2. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database.Syst.Rev.* 2000;CD000492.
3. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses--sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:1548-51.
4. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274:1800-4.
5. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Cochrane Working Group. Stat.Med.* 1995;14:2057-79.
6. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG.* 2000;107:196-208.

Contestación del autor:

The main aim of our review was to summarise the evidence. We agree the number needed to treat will be more favourable for women at higher risk, nevertheless, women at moderate/low risk do also seem to benefit. The public health benefit of a 15% reduction in pre-eclampsia and a 14% reduction in stillbirth and neonatal death is difficult to quantify, but is likely to be important. Aspirin is the best we have to offer for prevention of pre-eclampsia, with the added advantages of being low cost and reasonable reassurance about safety.

As indicated in our review, we are addressing the issue of potential variations in effect size for women with different baseline risk by undertaking a review based on data from individual women.

[reply from the review team, September 2002]

Colaboradores:

Comments by:

A Coomasamy
 Research Fellow in Obstetrics
 Education Resource Centre
 Birmingham Women's Hospital
 Metchley Park Road, Birmingham B15 2TG
 arricoomar@hotmail.com

Harry Gee
 Consultant Obstetrician
 Birmingham Women's Hospital, B15 2TG

Khalid S Khan
 Consultant Obstetrician and Gynaecologist
 Birmingham Women's Hospital, B15 2TG

David Braunholtz
 Senior Research Fellow
 Department of Public Health & Epidemiology
 Public Health Building
 University of Birmingham, B15 2TT

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún antiplaquetario (divididos en subgrupos según riesgo materno)

Resultado	Nº de estudios	No.de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hipertensión inducida por el embarazo	31	21754	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.98 [0.90, 1.06]
02 Preeclampsia con proteinuria	43	33439	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.81 [0.75, 0.88]
03 Eclampsia	12	14977	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.85 [0.53, 1.38]
04 Muerte materna	3	12709	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	2.57 [0.39, 17.06]
05 Desprendimiento placentario	16	25806	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	1.06 [0.85, 1.32]
06 Cesárea	23	29406	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	1.02 [0.98, 1.06]
07 Inducción del trabajo de parto	5	19295	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	1.03 [0.98, 1.08]
08 Ingreso de la mujer en el hospital durante el embarazo	2	9323	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	1.05 [0.97, 1.14]
09 Parto prematuro (< 37 semanas)	28	31845	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.93 [0.89, 0.98]
10 Parto prematuro (subgrupos según edad gestacional)			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	Subtotales únicamente
11 Muertes fetales y neonatales	38	34010	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.84 [0.74, 0.96]

01 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún antiplaquetario (divididos en subgrupos según riesgo materno)

			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	Subtotales únicamente
12 Muertes fetales, neonatales, de lactantes y niños (subgrupos según momento de la muerte)			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	Subtotales únicamente
13 Muertes después del alta hospitalaria	3	5886	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.53 [0.21, 1.34]
14 Pequeño para la edad gestacional (cualquier definición)	32	24310	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.92 [0.85, 1.00]
15 Pequeño para la edad gestacional (subgrupos según gravedad)	28	25005	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.93 [0.86, 1.01]
16 Peso al nacer < 2500 g	6	7577	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.91 [0.82, 1.02]
17 Ingreso en una unidad de cuidados especiales neonatales	15	29092	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.96 [0.91, 1.02]
18 Hemorragia intraventricular	10	26184	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.88 [0.63, 1.22]
19 Otra hemorragia neonatal	7	26896	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	1.13 [0.83, 1.52]
20 Consulta no habitual del niño con el médico general			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	Subtotales únicamente
21 Niño ingresado en el hospital			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	Subtotales únicamente
22 Problemas del desarrollo a los 18 meses			Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	Subtotales únicamente
23 Problemas del comportamiento a los 18 meses	1	4365	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.87 [0.75, 1.01]
24 Malformaciones a los 18 meses	1	788	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.74 [0.27, 2.02]
25 Crecimiento a los 18 meses	4	10306	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.94 [0.84, 1.07]

02 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún antiplaquetario (divididos en subgrupos según edad gestacional al ingreso)

Resultado	Nº de estudios	No. de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hipertensión inducida por el embarazo	32	21754	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.98 [0.90, 1.06]
02 Preeclampsia con proteinuria	48	33439	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.81 [0.75, 0.88]
03 Desprendimiento placentario	16	25806	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	1.06 [0.85, 1.32]
04 Parto prematuro	33	31845	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.93 [0.89, 0.97]

02 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún antiplaquetario (divididos en subgrupos según edad gestacional al ingreso)

05 Muerte fetal, neonatal o infantil	43	34010	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.85 [0.75, 0.97]
06 Pequeño para la edad gestacional	35	24310	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.92 [0.85, 1.00]

03 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún tratamiento (divididos según uso de placebo)

Resultado	Nº de estudios	No.de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hipertensión inducida por el embarazo	31	21754	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.98 [0.90, 1.06]
02 Preeclampsia con proteinuria	43	33439	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.81 [0.75, 0.88]
03 Desprendimiento placentario	16	25806	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	1.06 [0.85, 1.32]
04 Parto prematuro	28	31845	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.93 [0.88, 0.98]
05 Muerte fetal, neonatal o infantil	38	34010	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.85 [0.75, 0.97]
06 Pequeño para la edad gestacional	32	24310	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.96 [0.88, 1.04]

04 Aspirina versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según dosis)

Resultado	Nº de estudios	No.de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Hipertensión inducida por el embarazo	30	21715	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.98 [0.91, 1.06]
02 Preeclampsia con proteinuria	41	33369	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.82 [0.76, 0.89]
03 Desprendimiento placentario	16	25806	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	1.06 [0.85, 1.32]
04 Parto prematuro	27	31787	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.94 [0.89, 0.99]
05 Muerte fetal, neonatal o infantil	37	33990	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.85 [0.74, 0.96]
06 Pequeño para la edad gestacional	30	24242	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.92 [0.85, 1.00]

05 Agente antiplaquetario + otros agentes versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según tipo de agente)

Resultado	Nº de estudios	No.de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Preeclampsia con proteinuria	6	589	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.20 [0.10, 0.39]

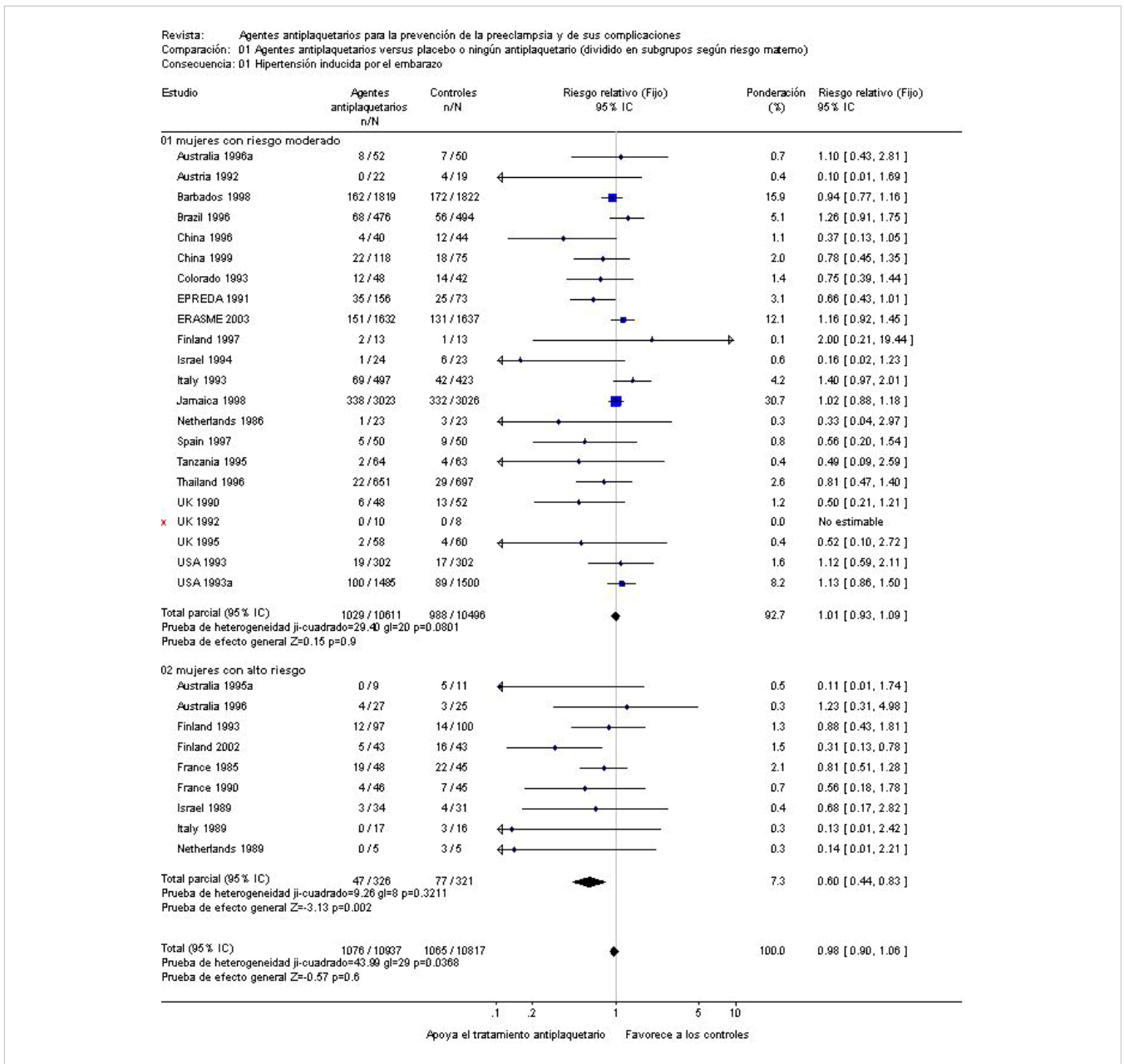
05 Agente antiplaquetario + otros agentes versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según tipo de agente)

02 Muerte fetal o neonatal	5	462	Riesgo relativo (Fijo) IC del 95%	0.49 [0.23, 1.03]
----------------------------	---	-----	-----------------------------------	-------------------

GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

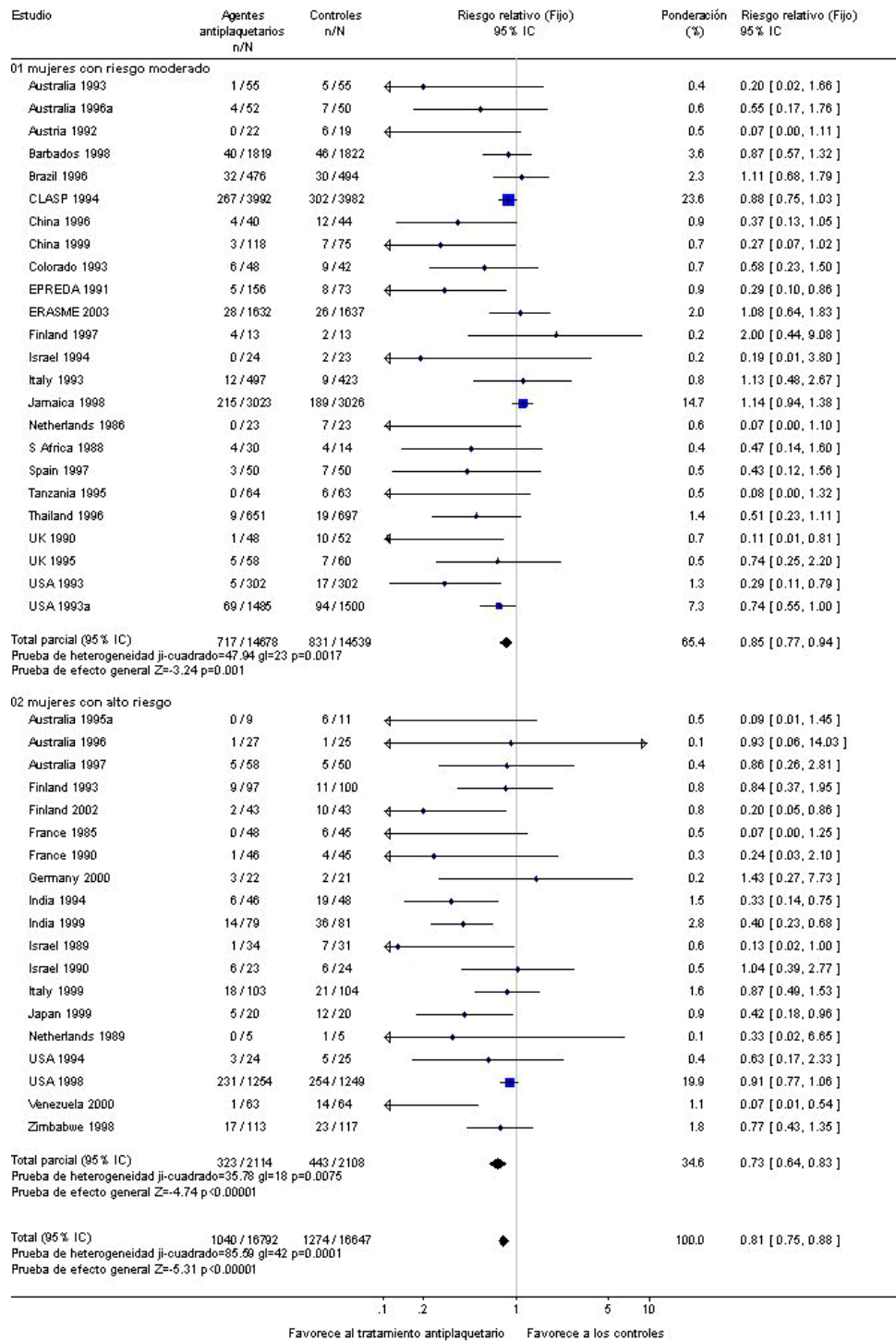
Fig. 01 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún antiplaquetario (divididos en subgrupos según riesgo materno)

01.01 Hipertensión inducida por el embarazo

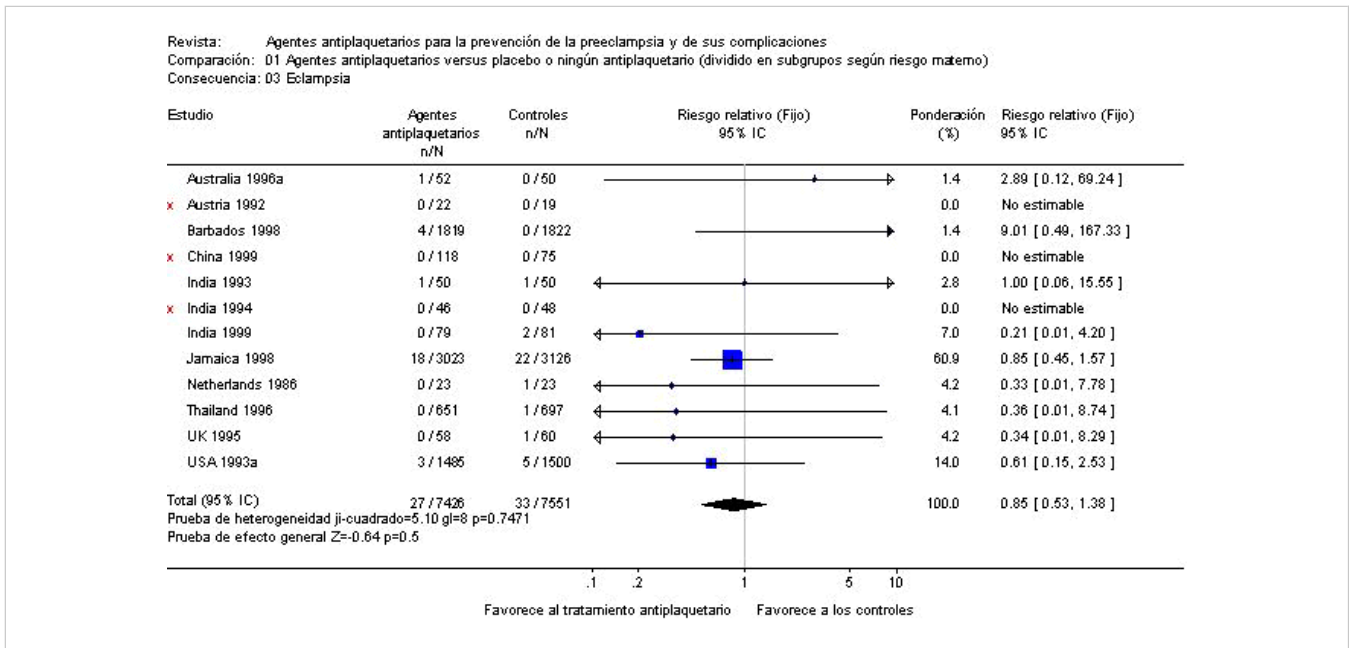


01.02 Preeclampsia con proteinuria

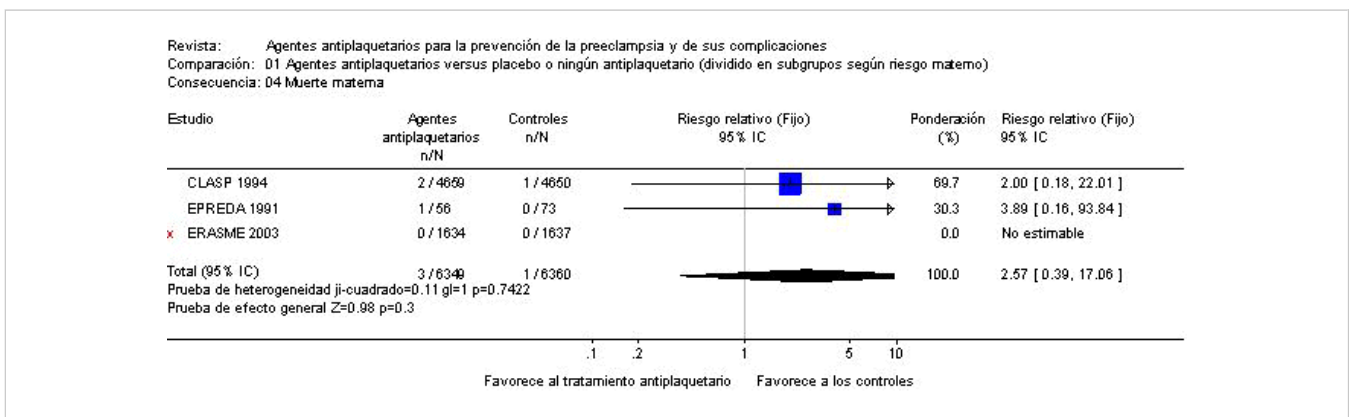
Revista: Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones
 Comparación: 01 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún antiplaquetario (dividido en subgrupos según riesgo materno)
 Consecuencia: 02 Preeclampsia con proteinuria



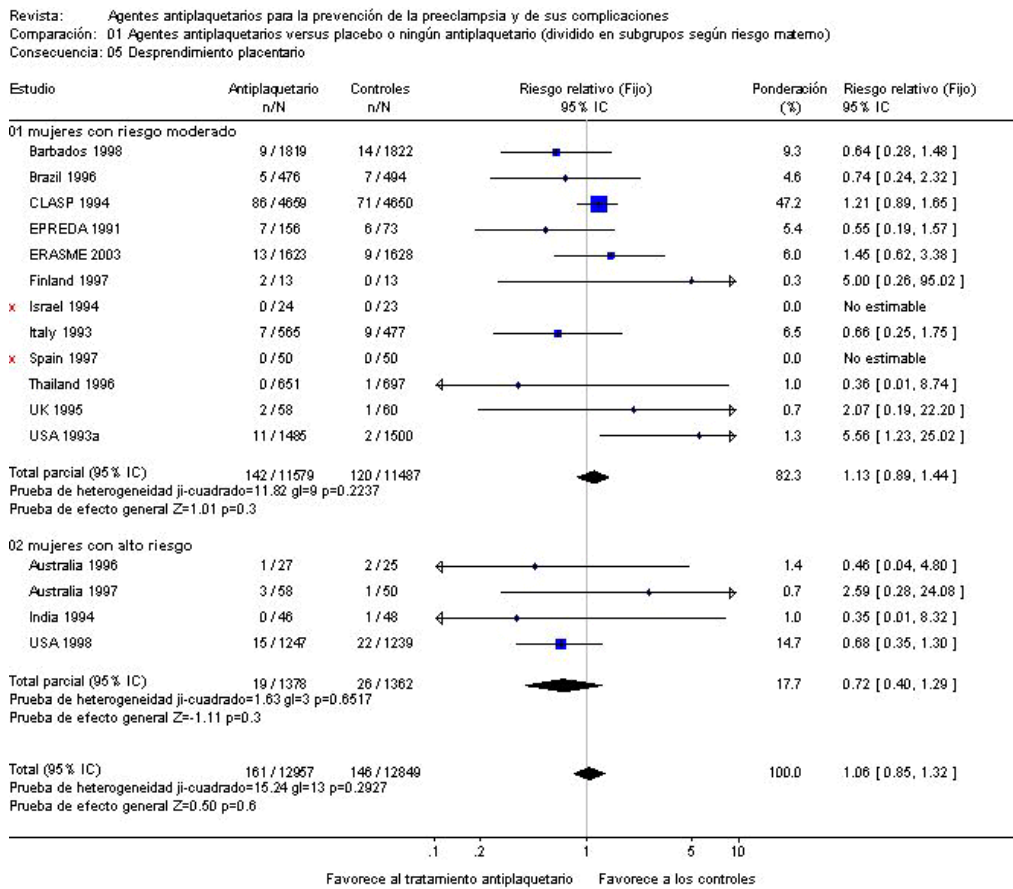
01.03 Eclampsia



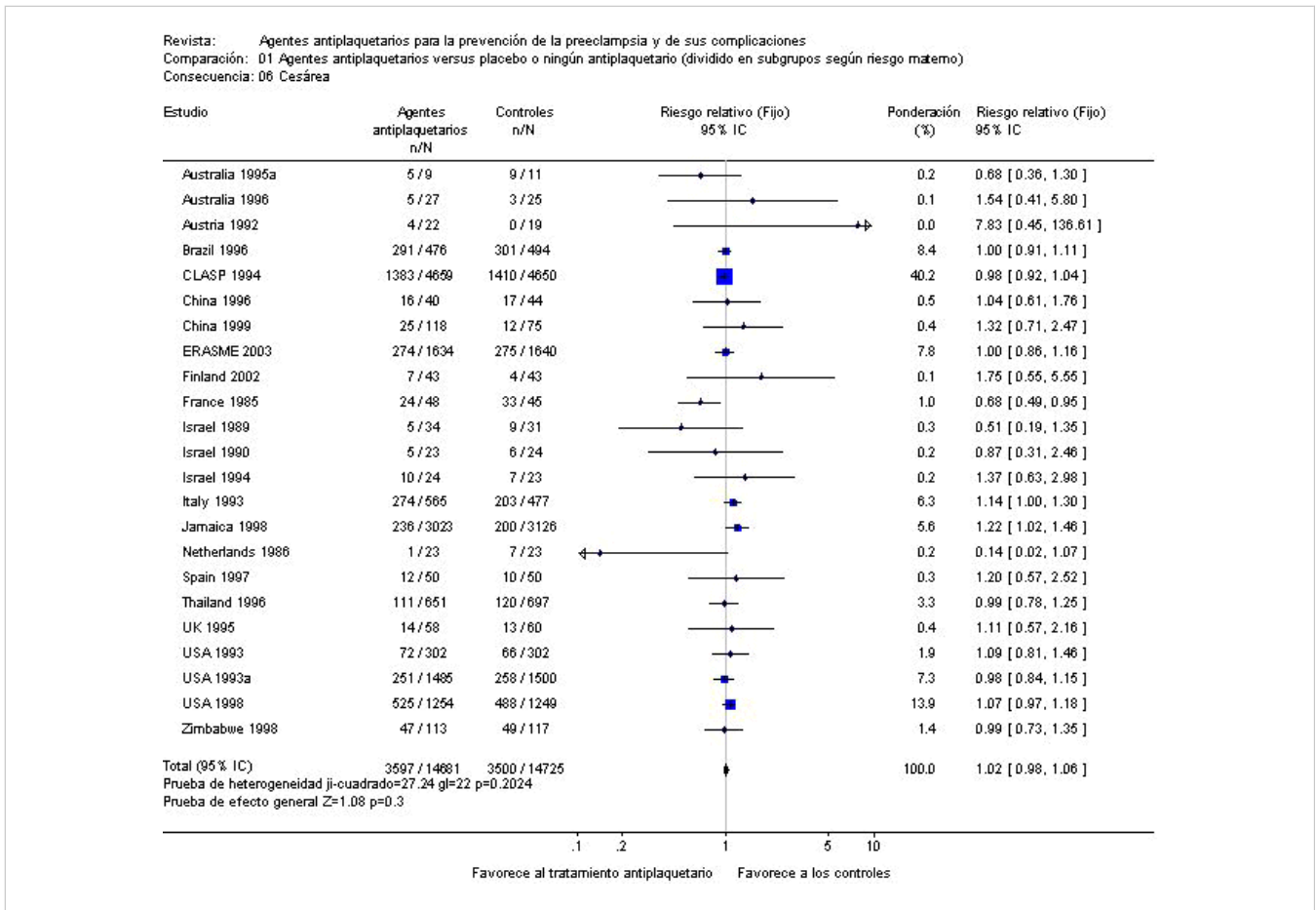
01.04 Muerte materna



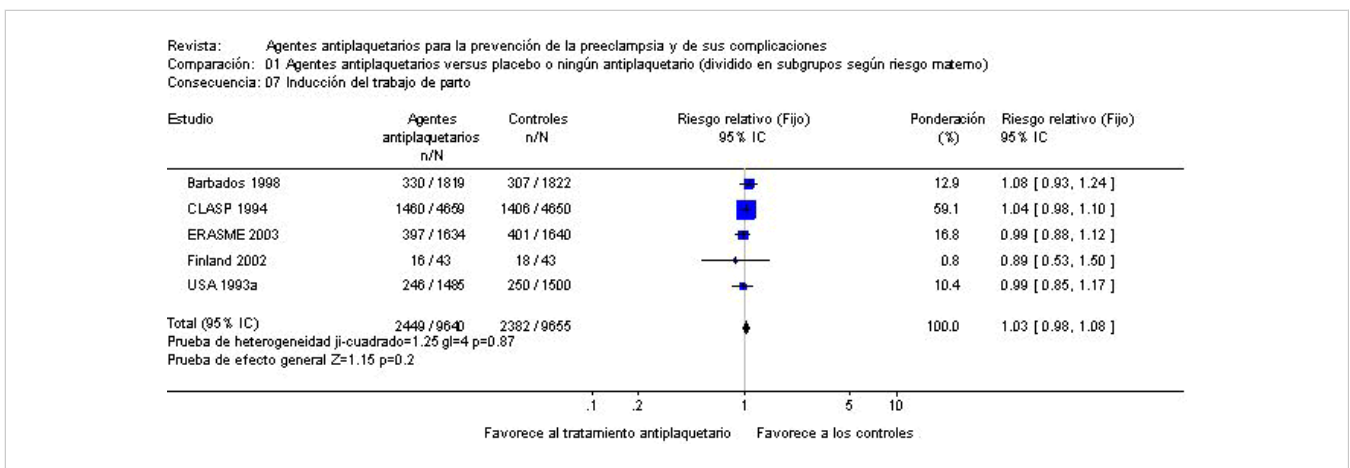
01.05 Desprendimiento placentario



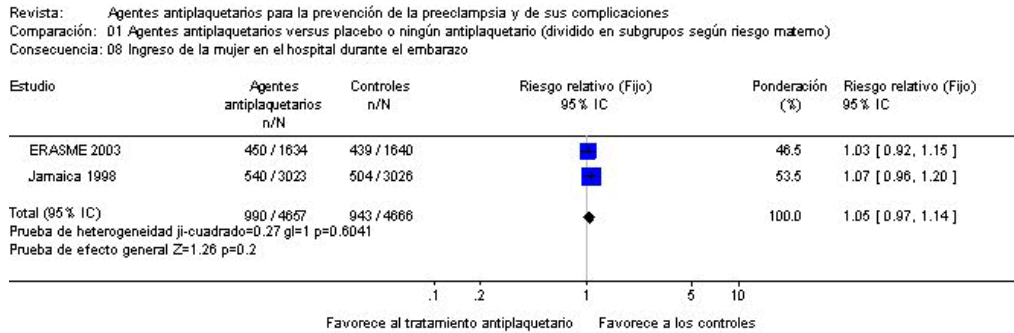
01.06 Cesárea



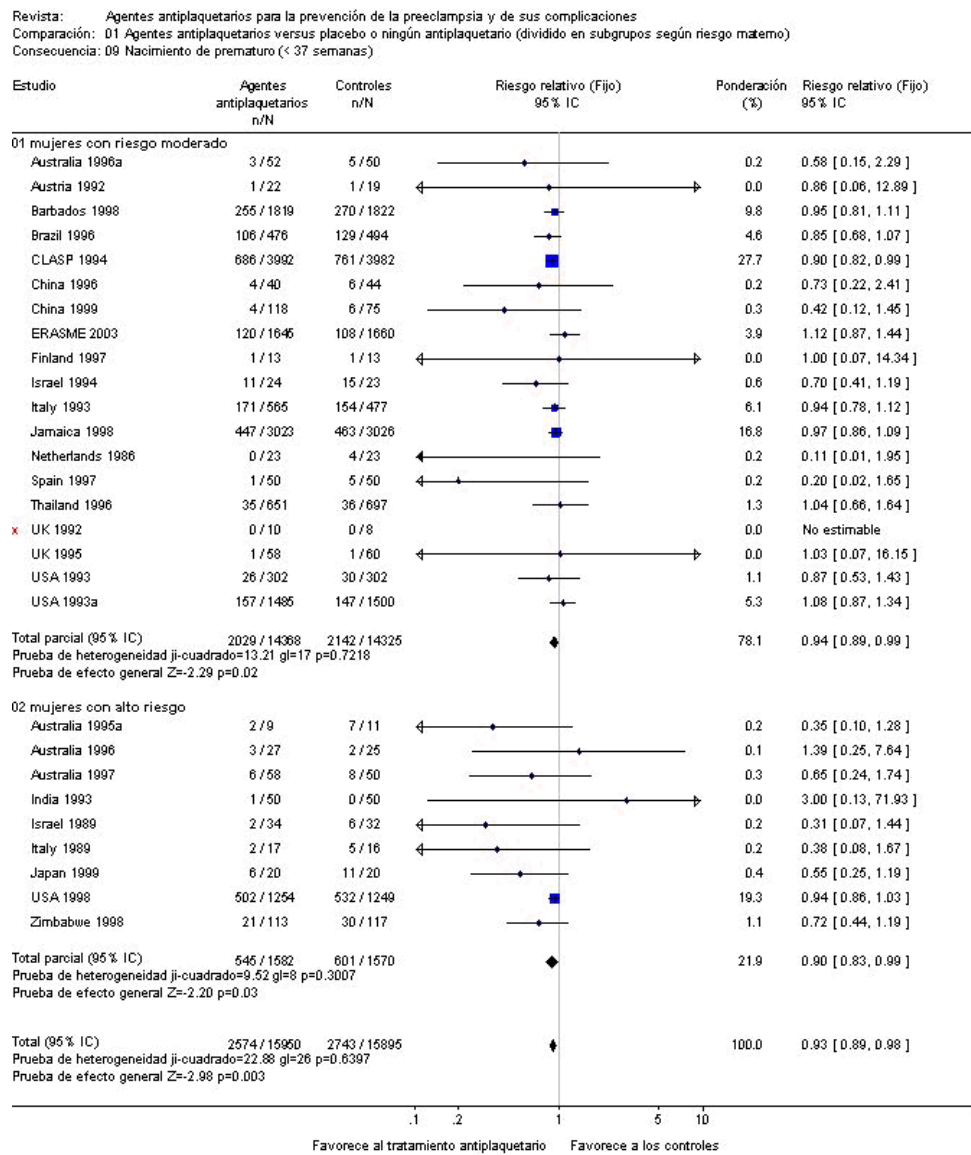
01.07 Inducción del trabajo de parto



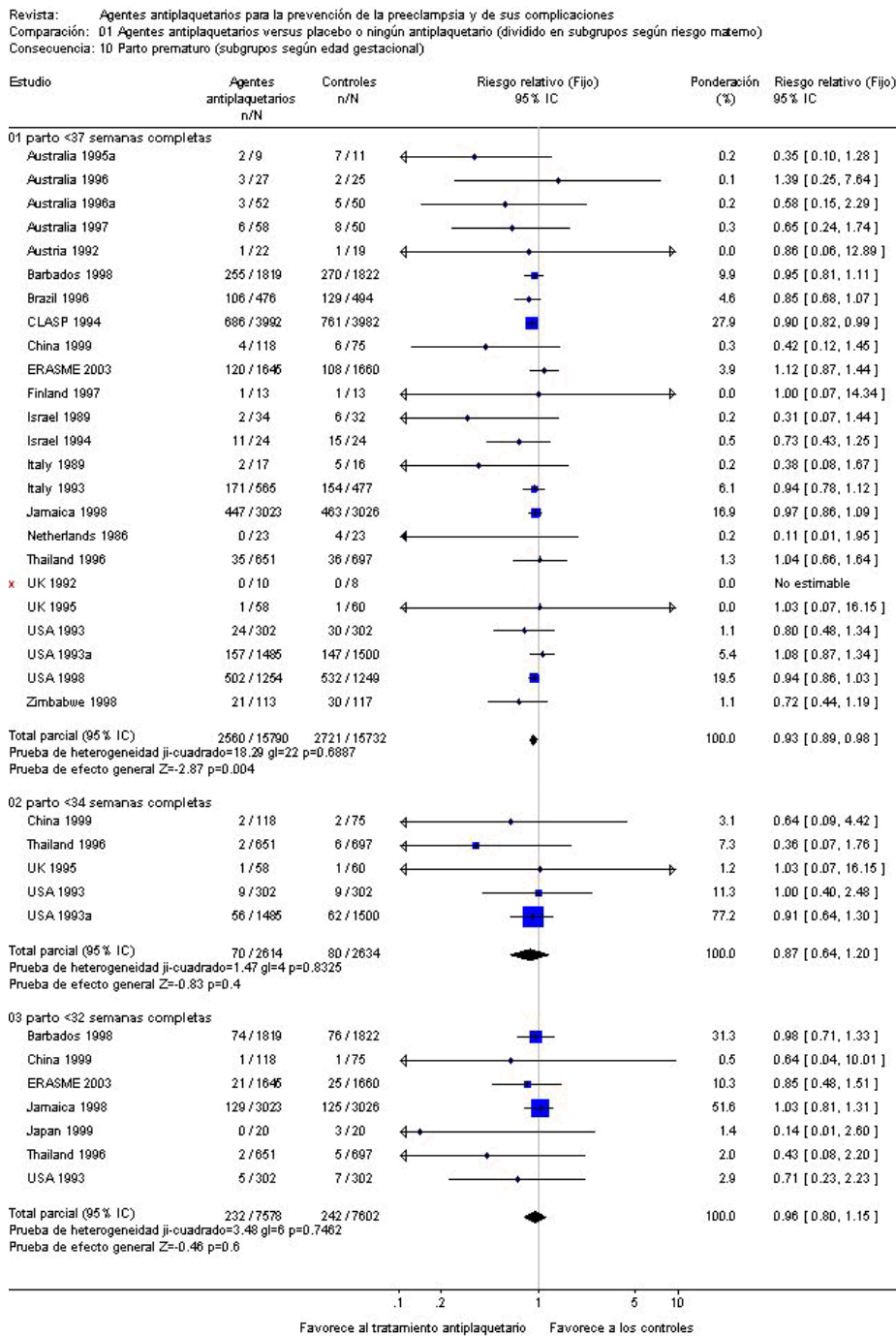
01.08 Ingreso de la mujer en el hospital durante el embarazo



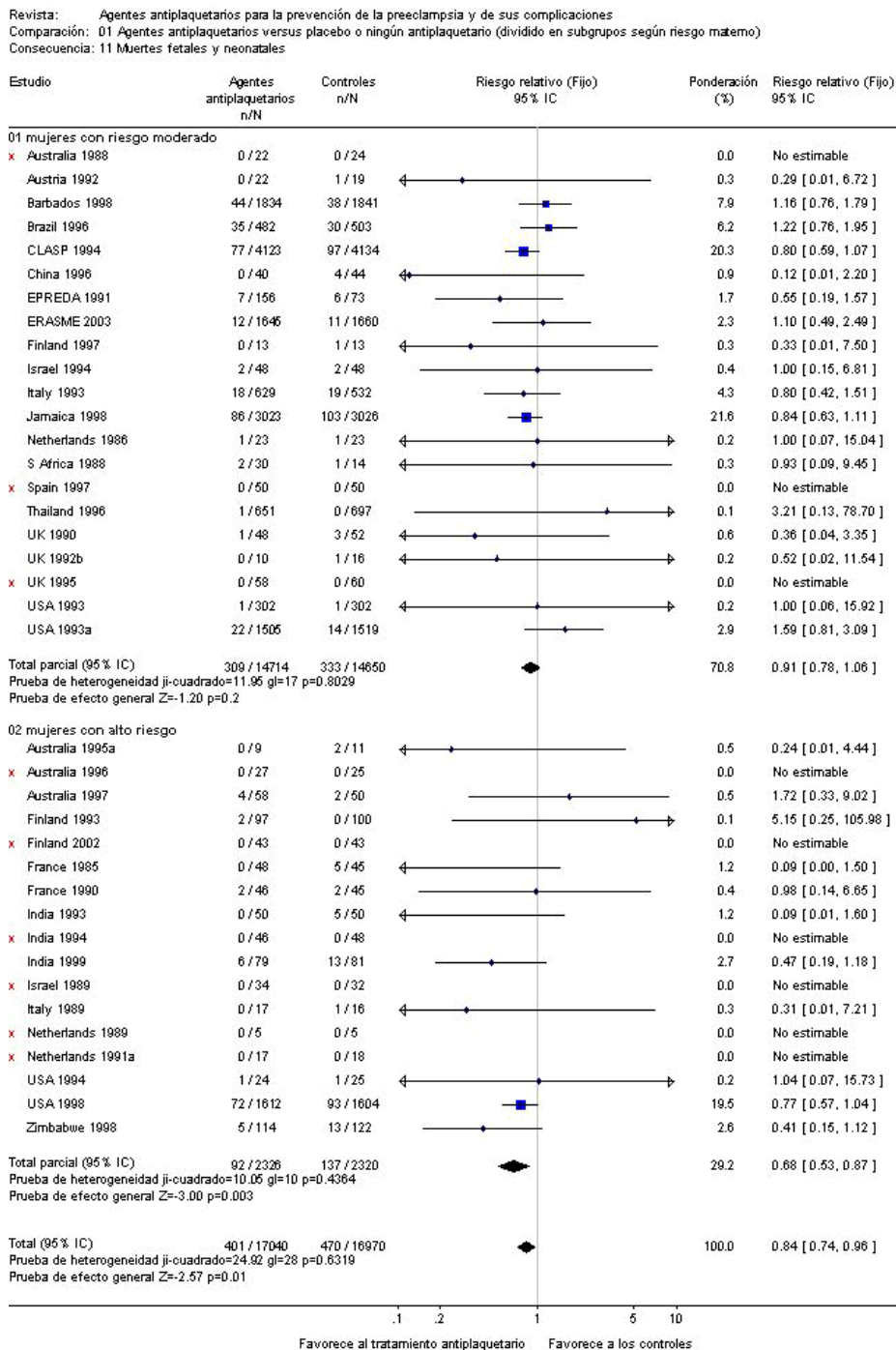
01.09 Parto prematuro (< 37 semanas)



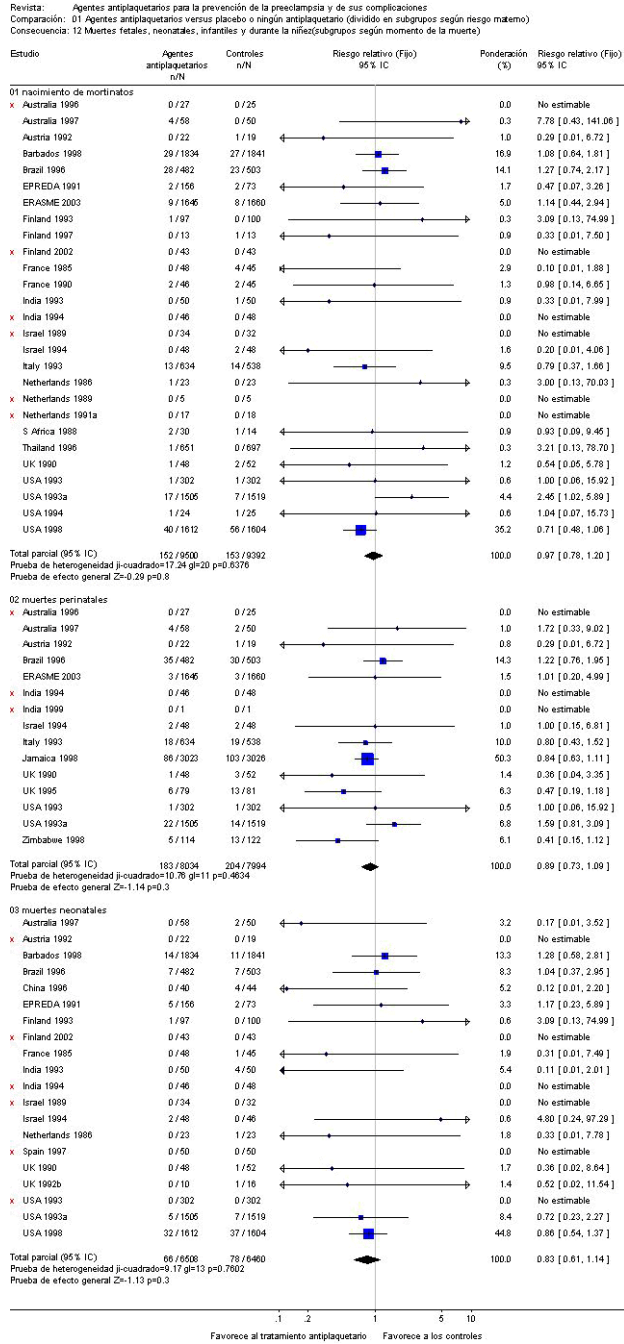
01.10 Parto prematuro (subgrupos según edad gestacional)



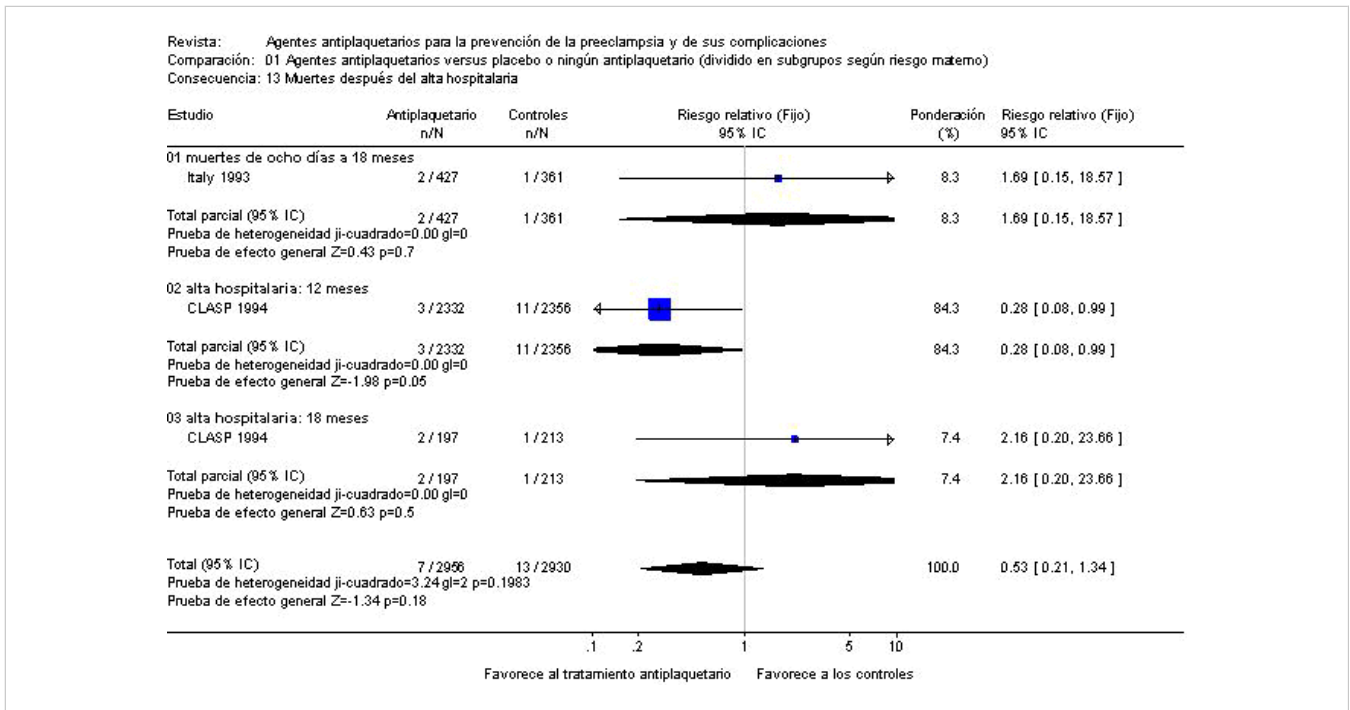
01.11 Muertes fetales y neonatales



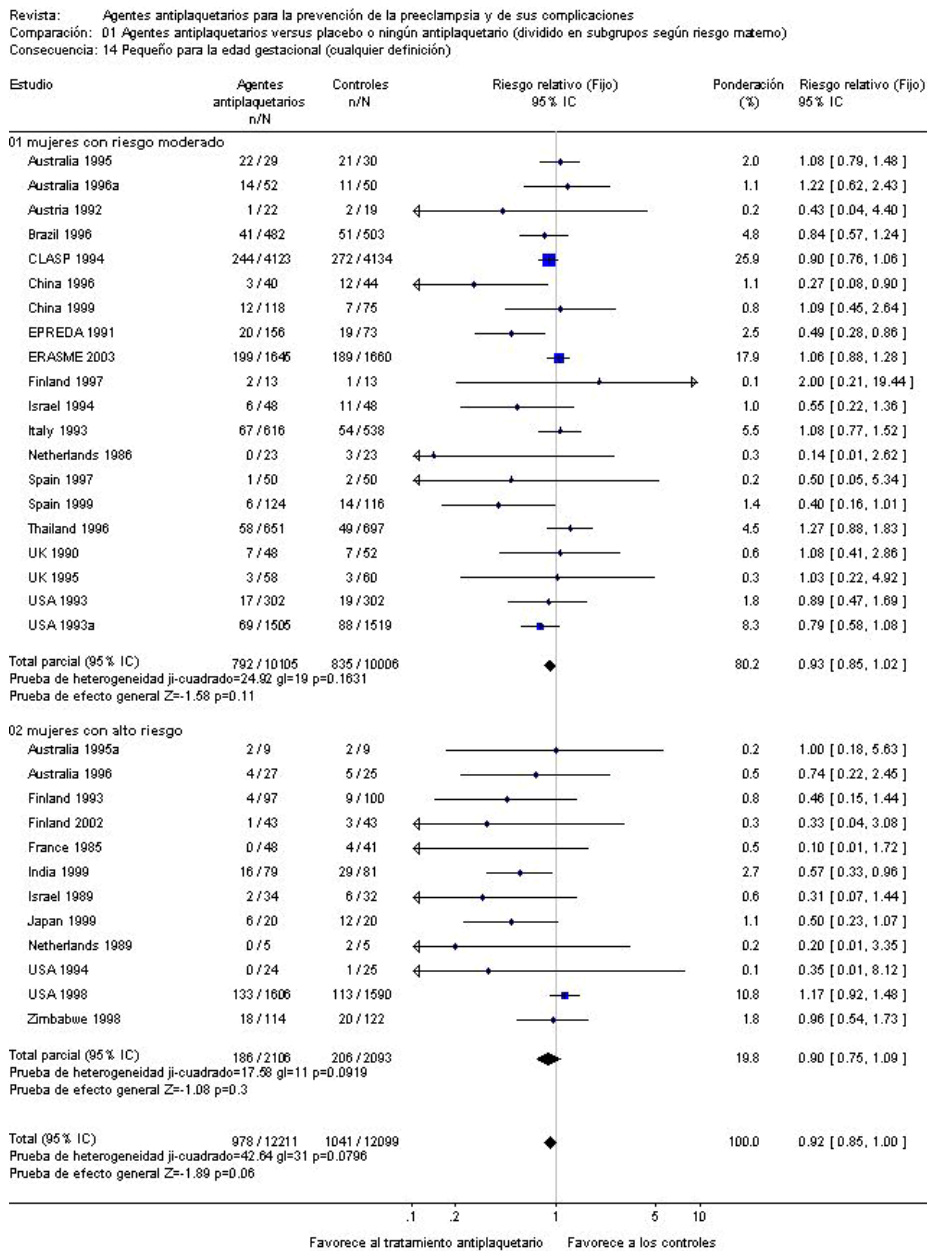
01.12 Muertes fetales, neonatales, de lactantes y niños (subgrupos según momento de la muerte)



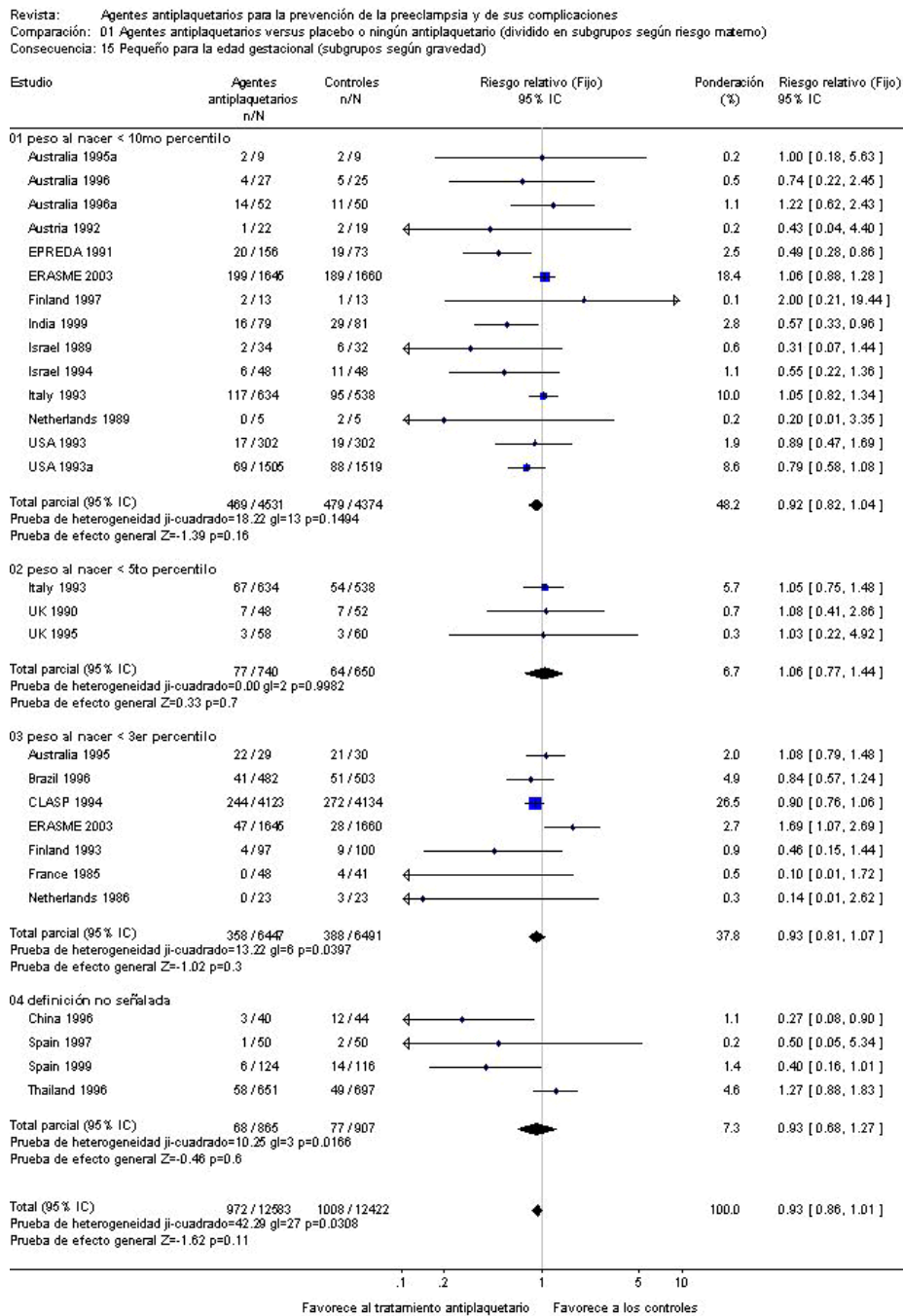
01.13 Muertes después del alta hospitalaria



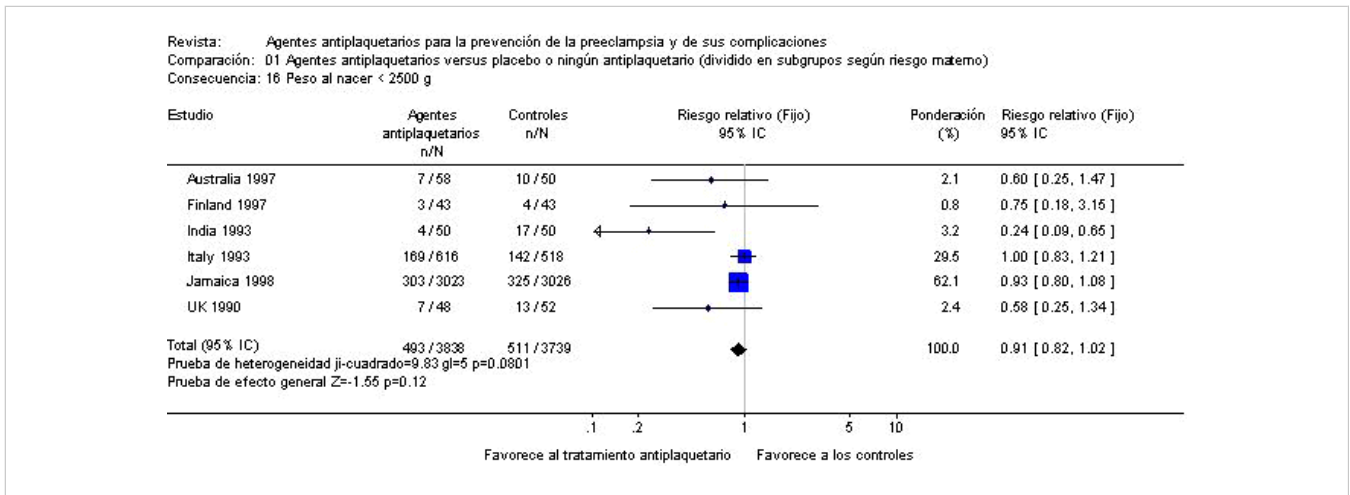
01.14 Pequeño para la edad gestacional (cualquier definición)



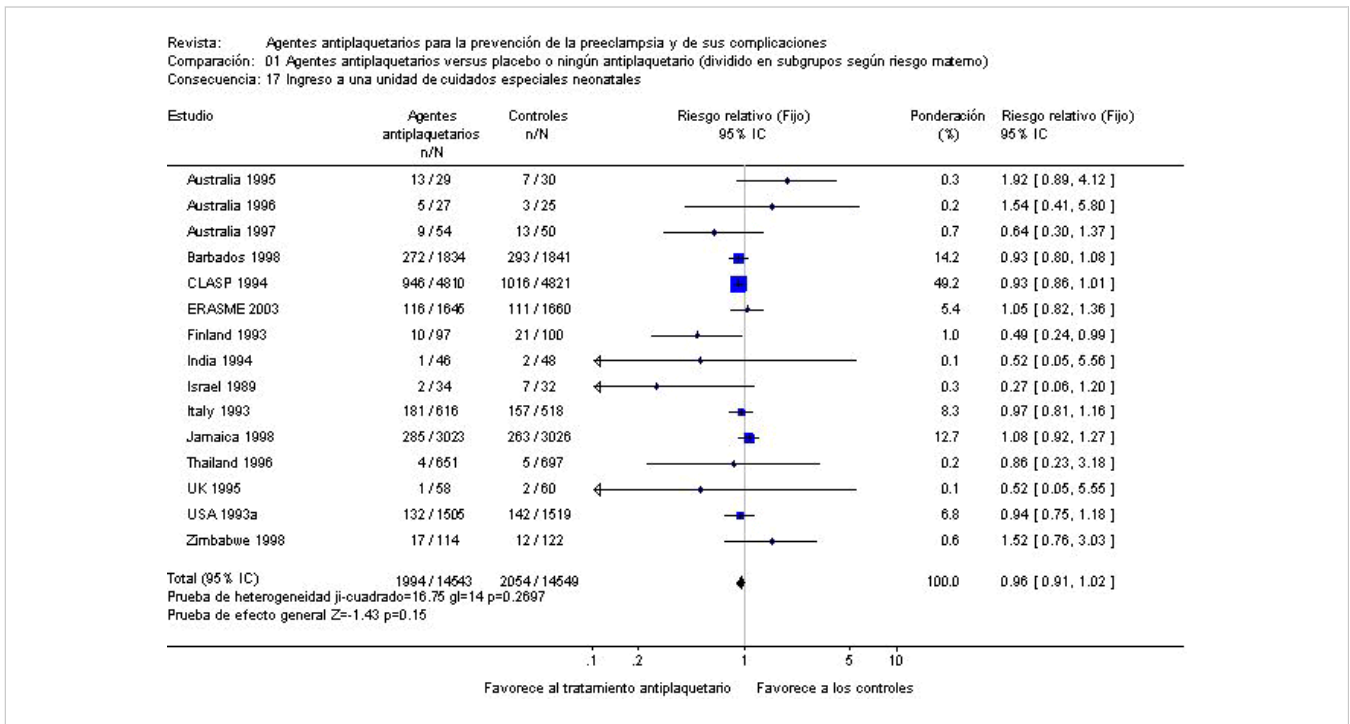
01.15 Pequeño para la edad gestacional (subgrupos según gravedad)



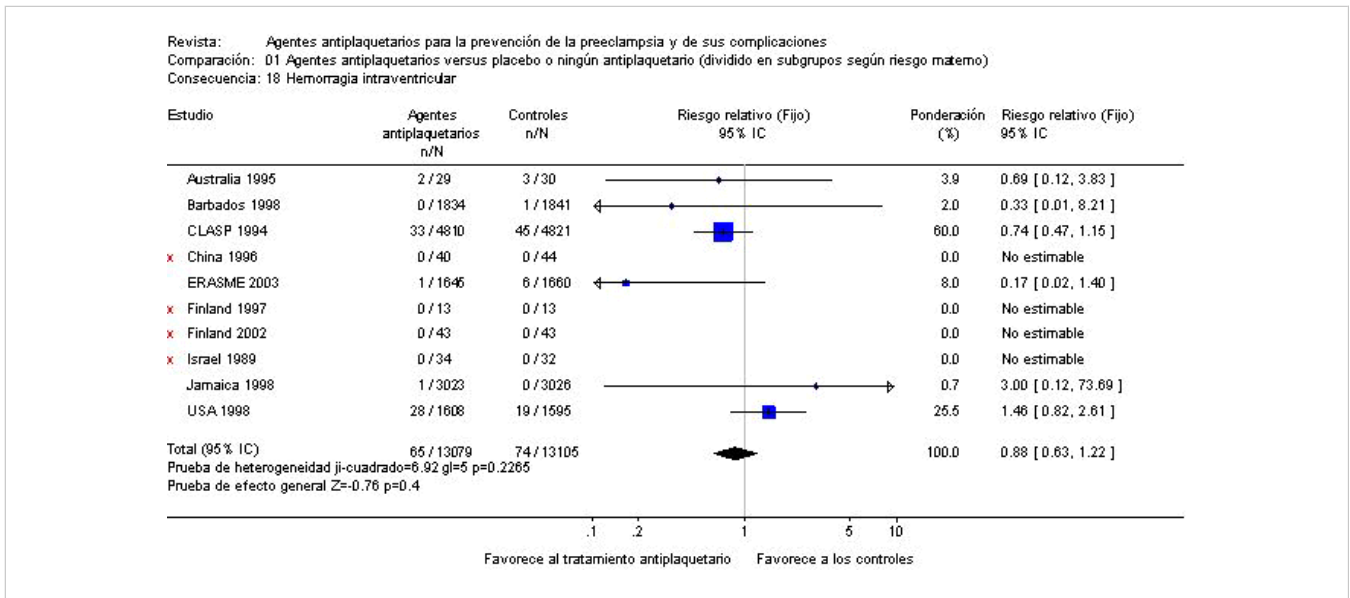
01.16 Peso al nacer < 2500 g



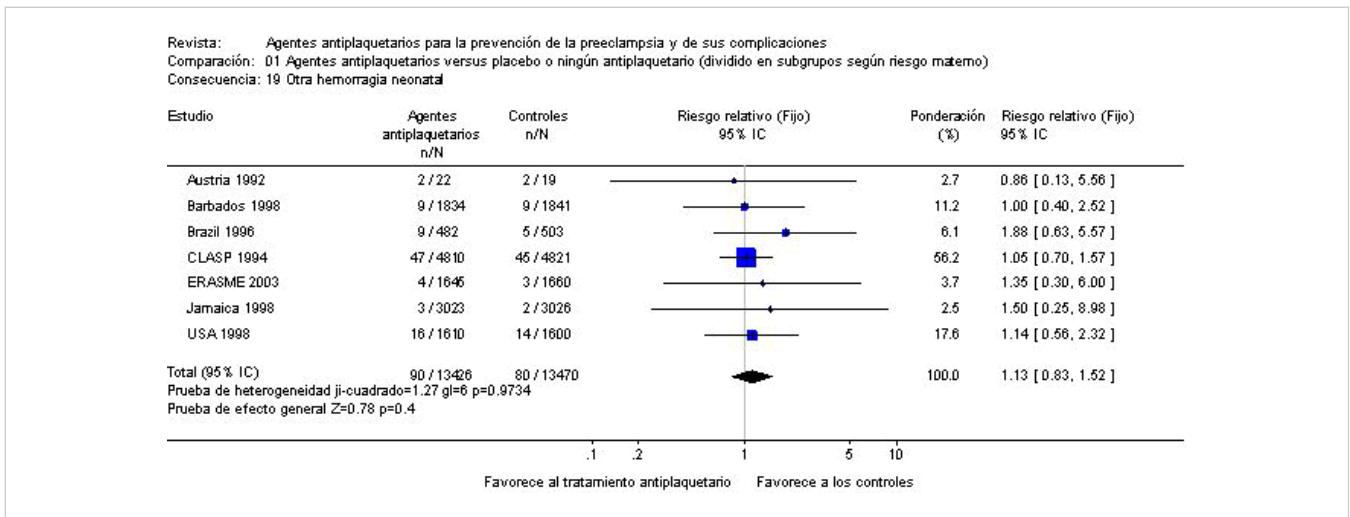
01.17 Ingreso en una unidad de cuidados especiales neonatales



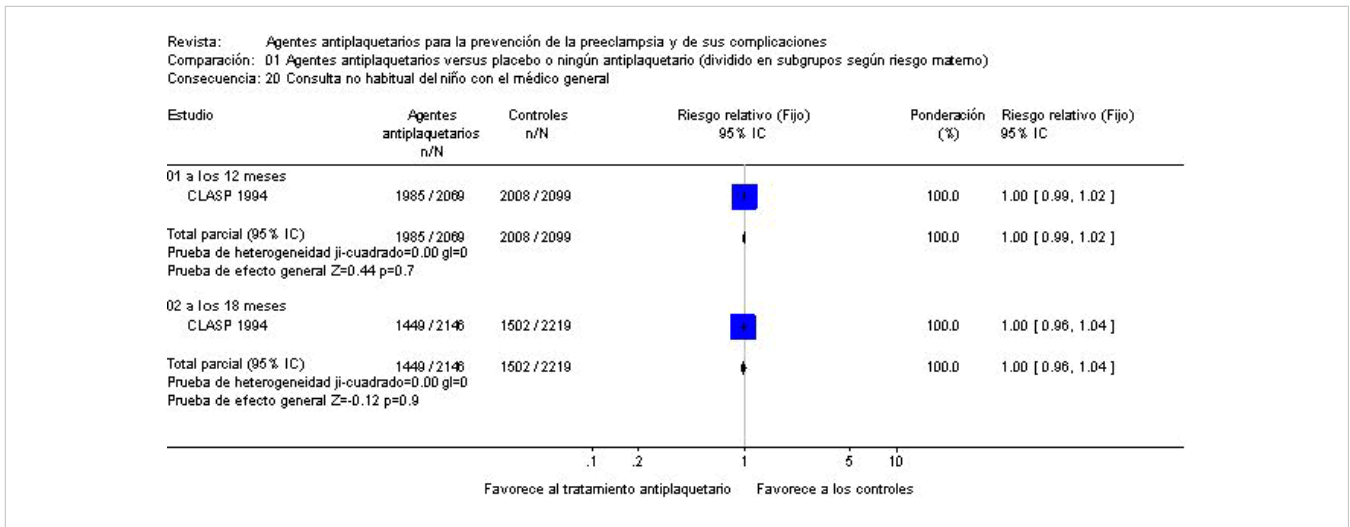
01.18 Hemorragia intraventricular



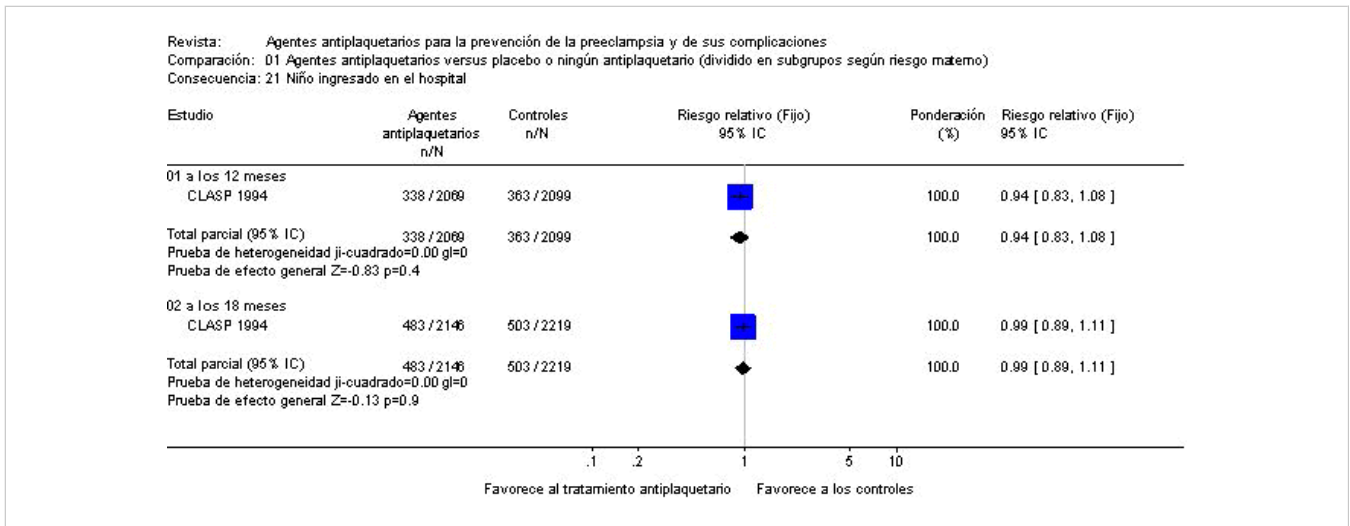
01.19 Otra hemorragia neonatal



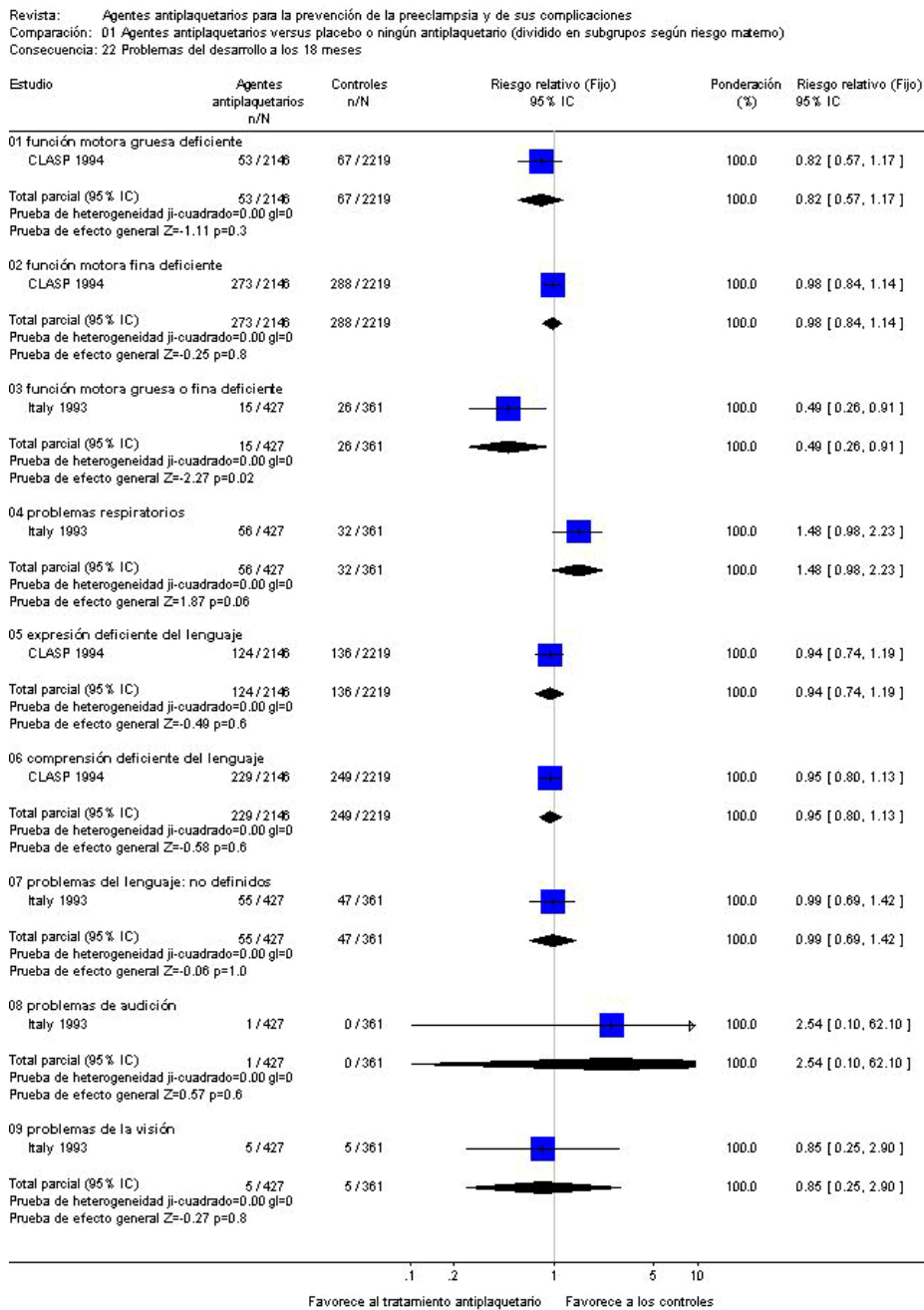
01.20 Consulta no habitual del niño con el médico general



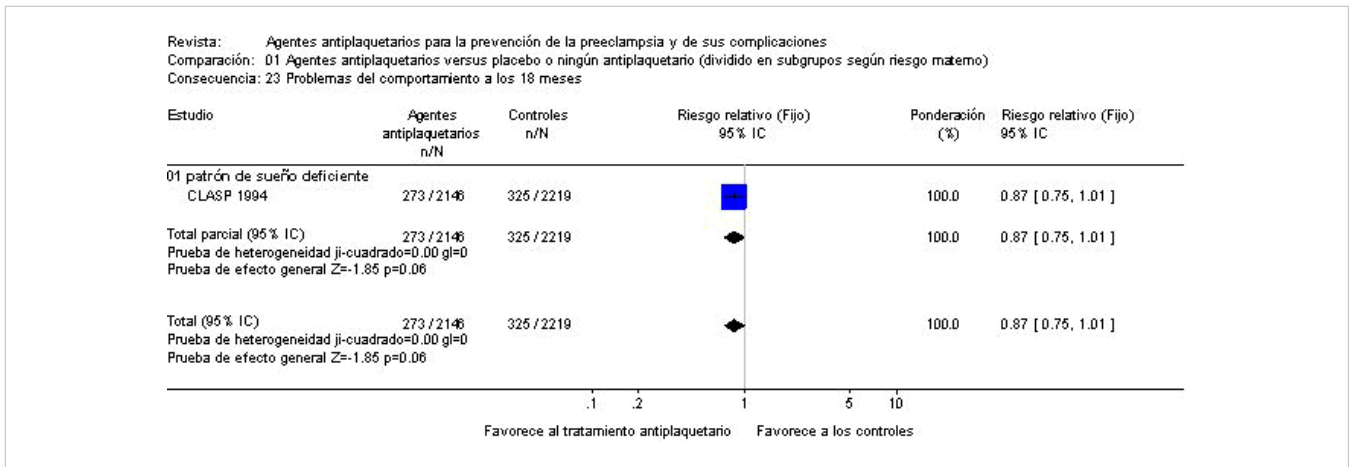
01.21 Niño ingresado en el hospital



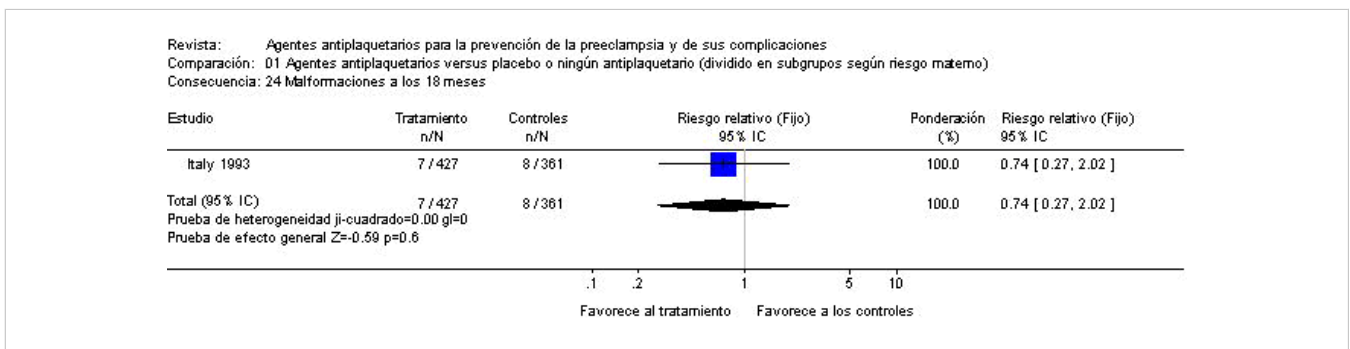
01.22 Problemas del desarrollo a los 18 meses



01.23 Problemas del comportamiento a los 18 meses



01.24 Malformaciones a los 18 meses



01.25 Crecimiento a los 18 meses

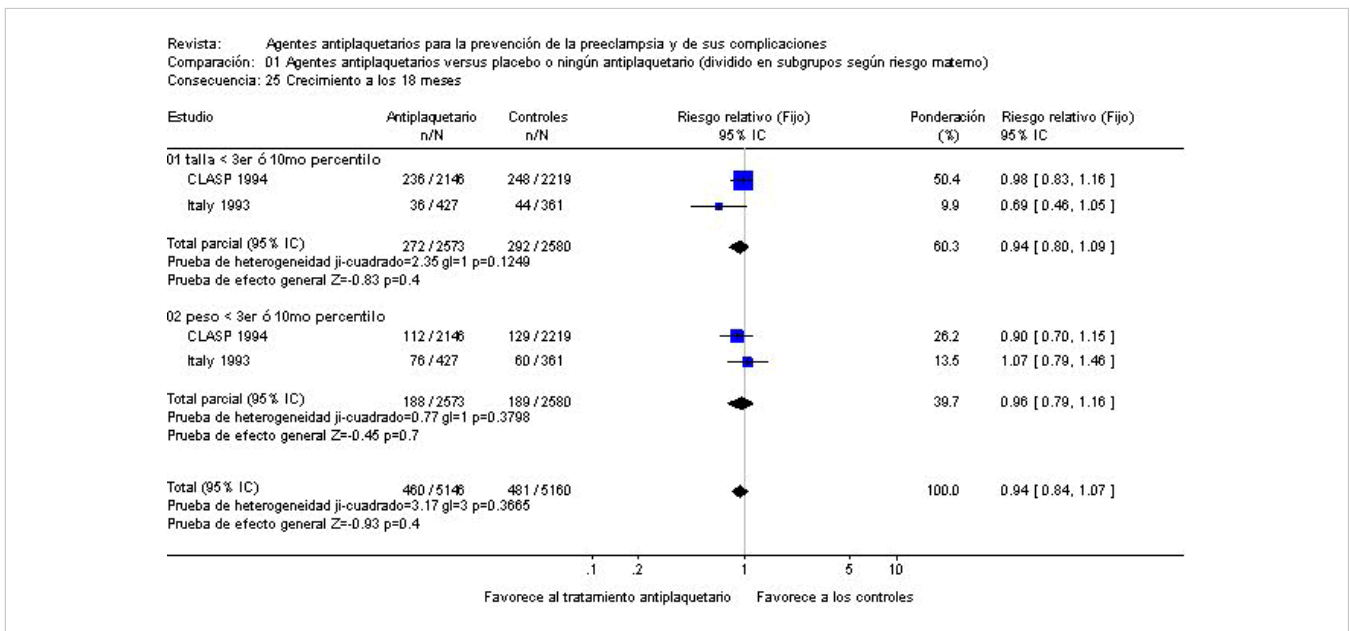
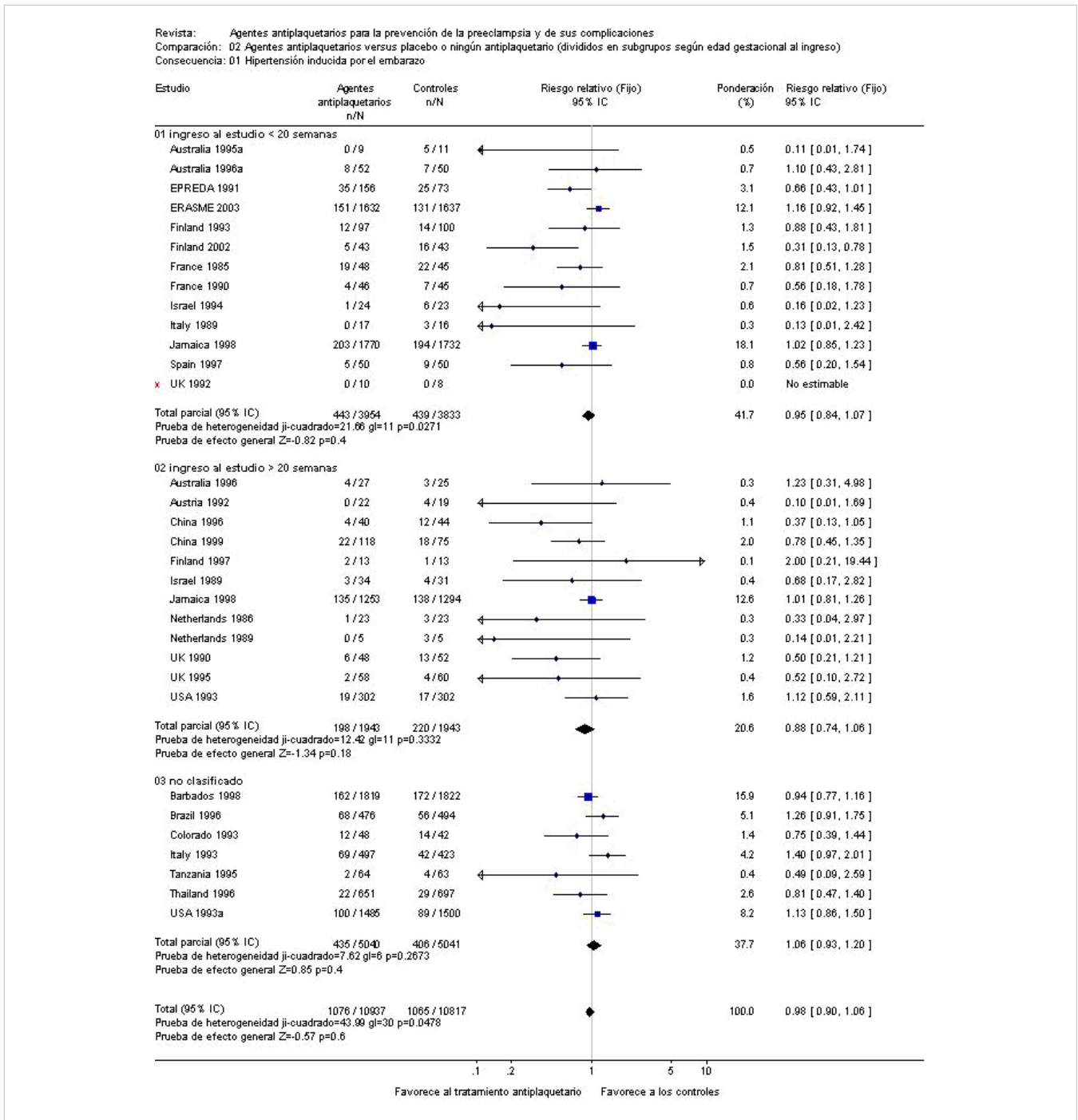
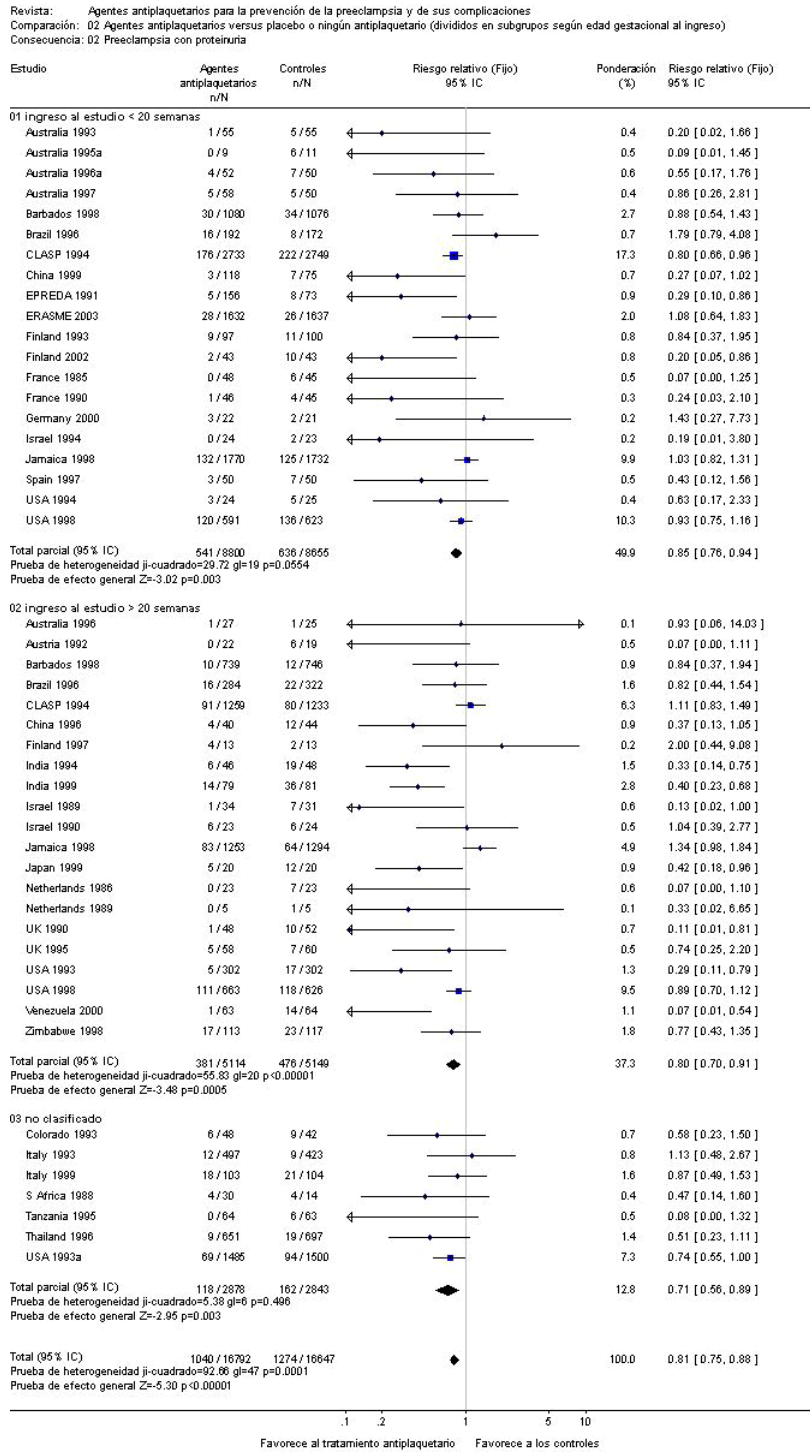


Fig. 02 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún antiplaquetario (divididos en subgrupos según edad gestacional al ingreso)

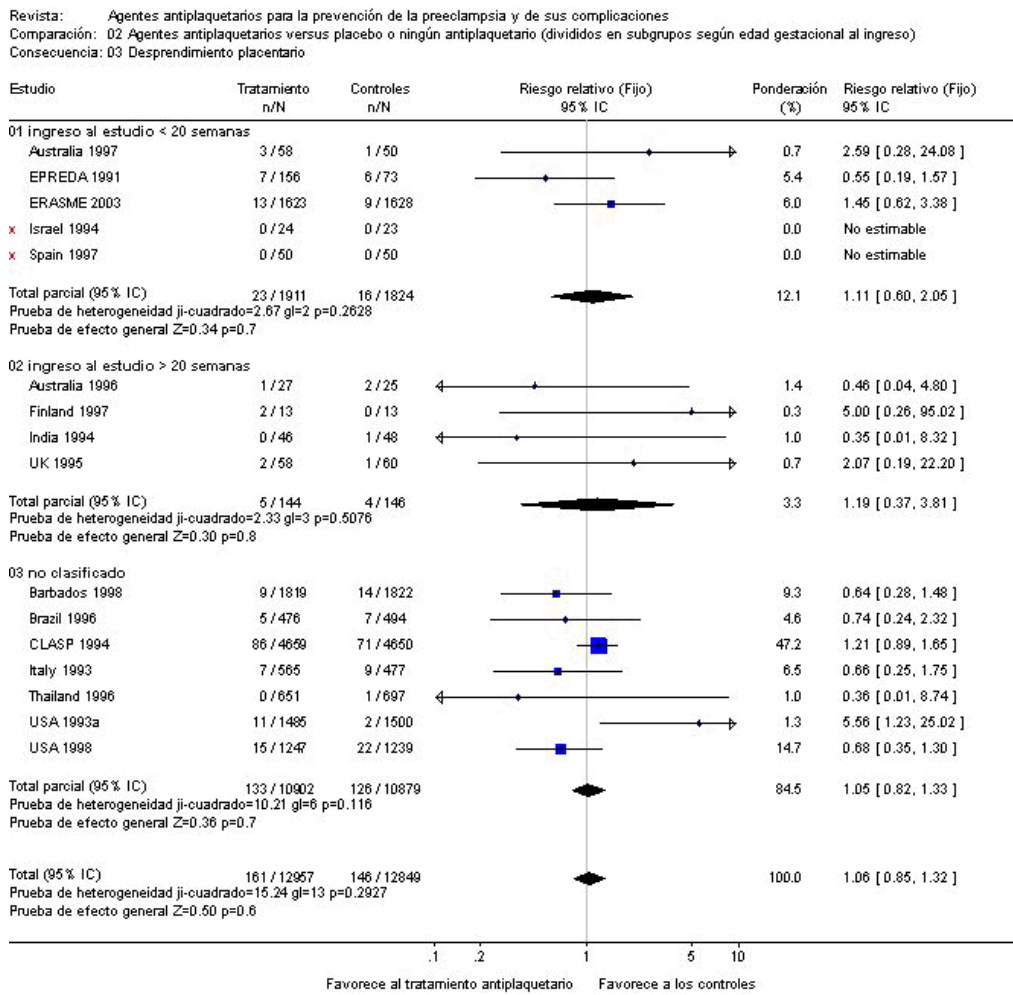
02.01 Hipertensión inducida por el embarazo



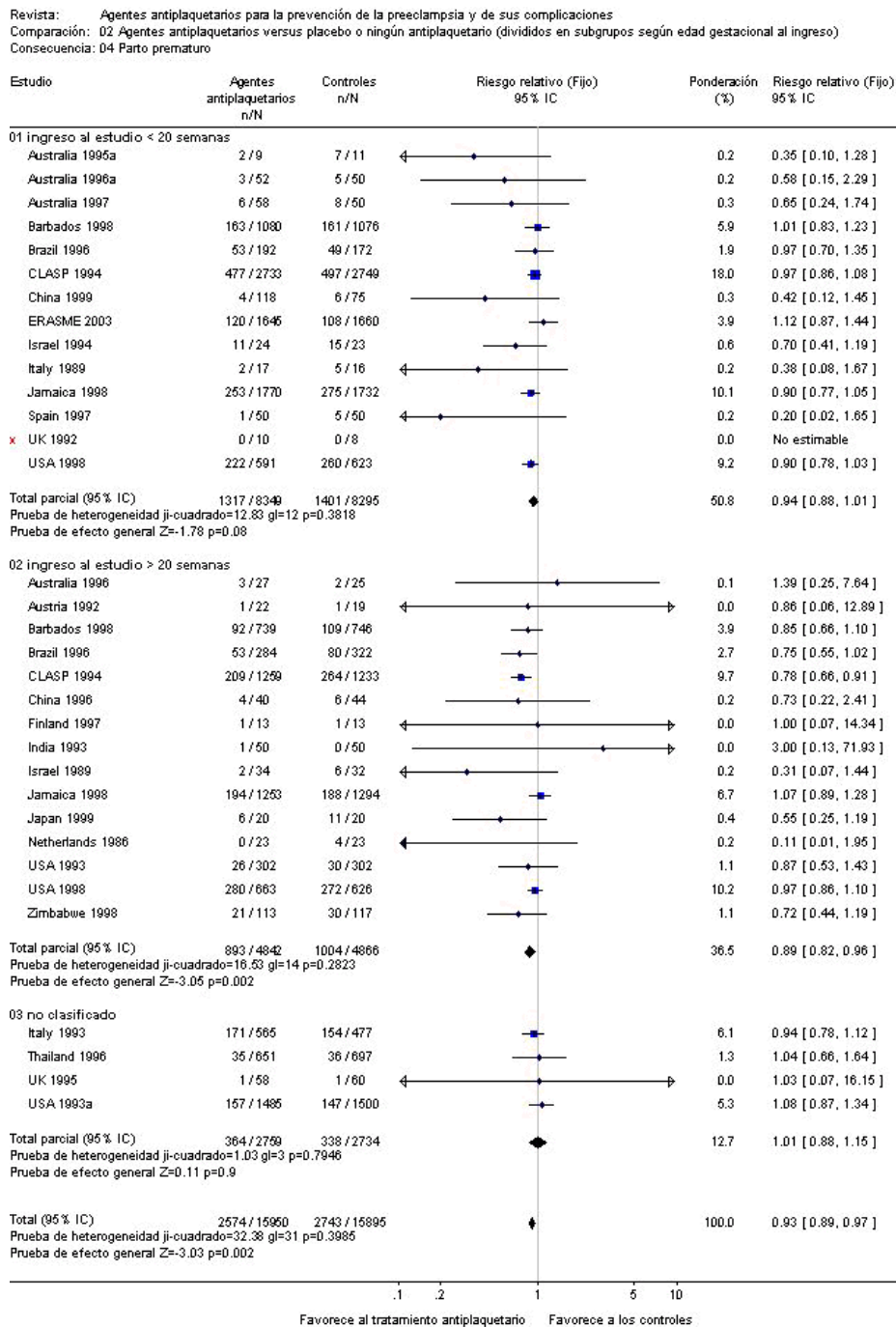
02.02 Preeclampsia con proteinuria



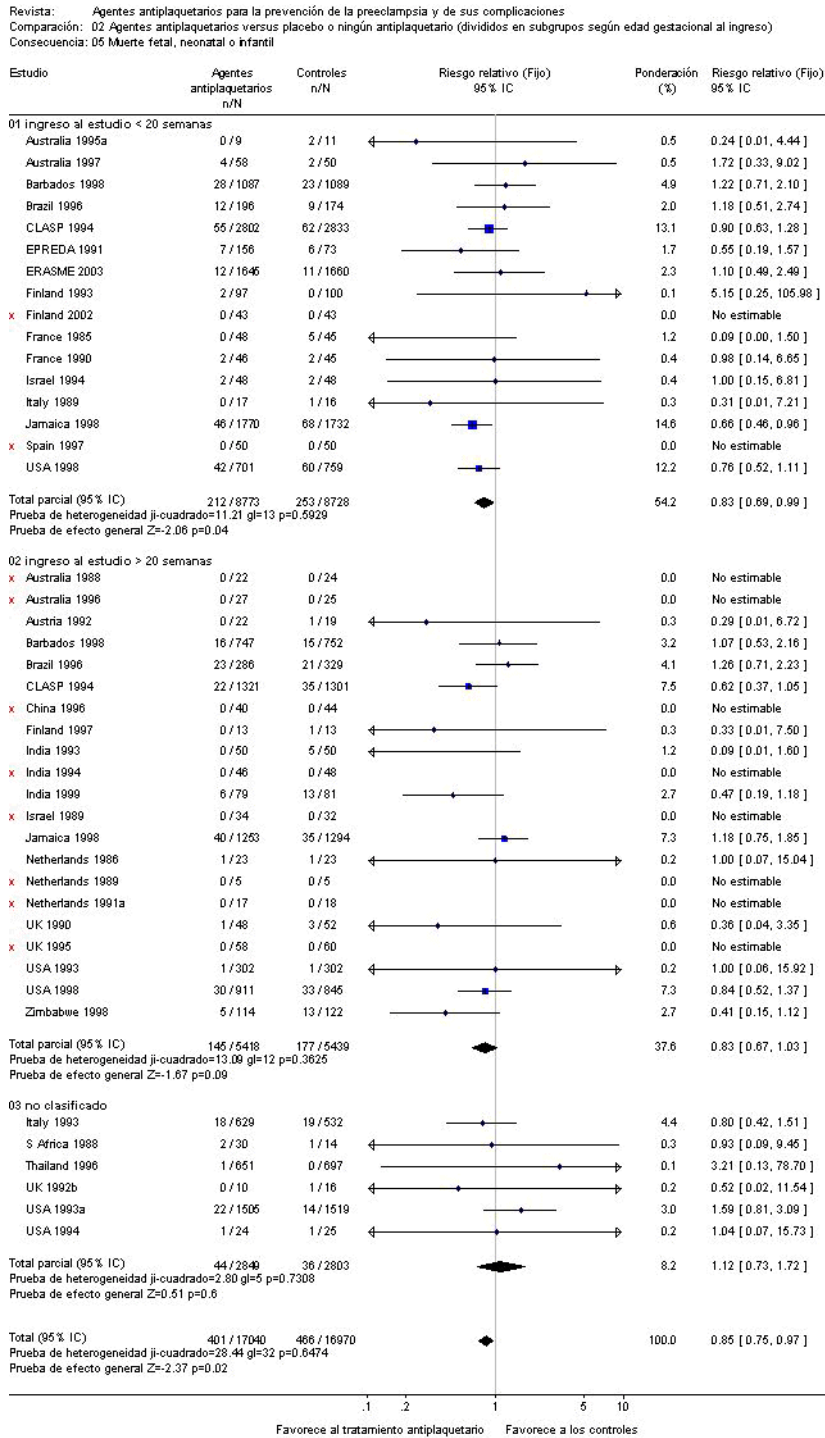
02.03 Desprendimiento placentario



02.04 Parto prematuro



02.05 Muerte fetal, neonatal o infantil



02.06 Pequeño para la edad gestacional

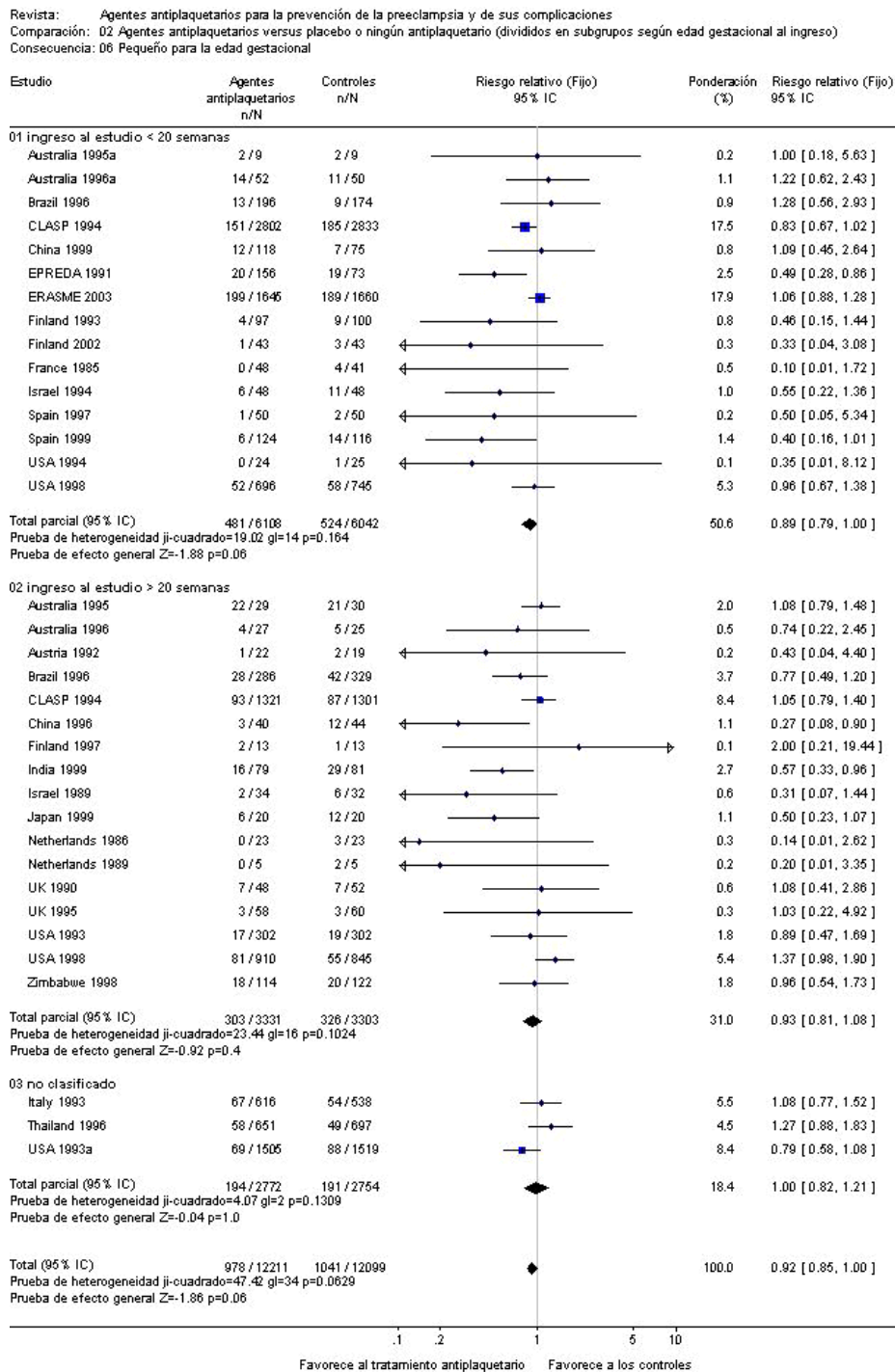
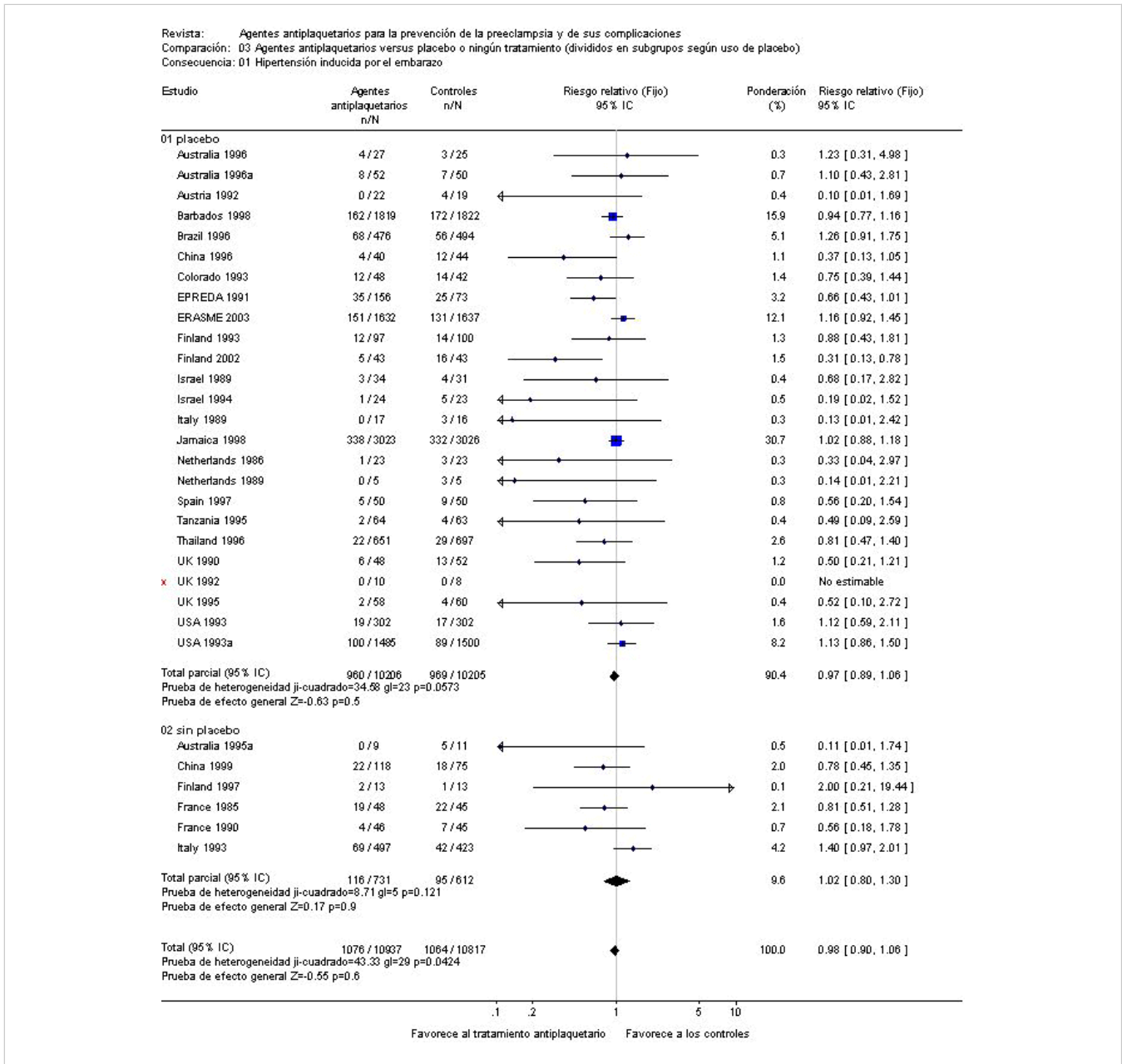


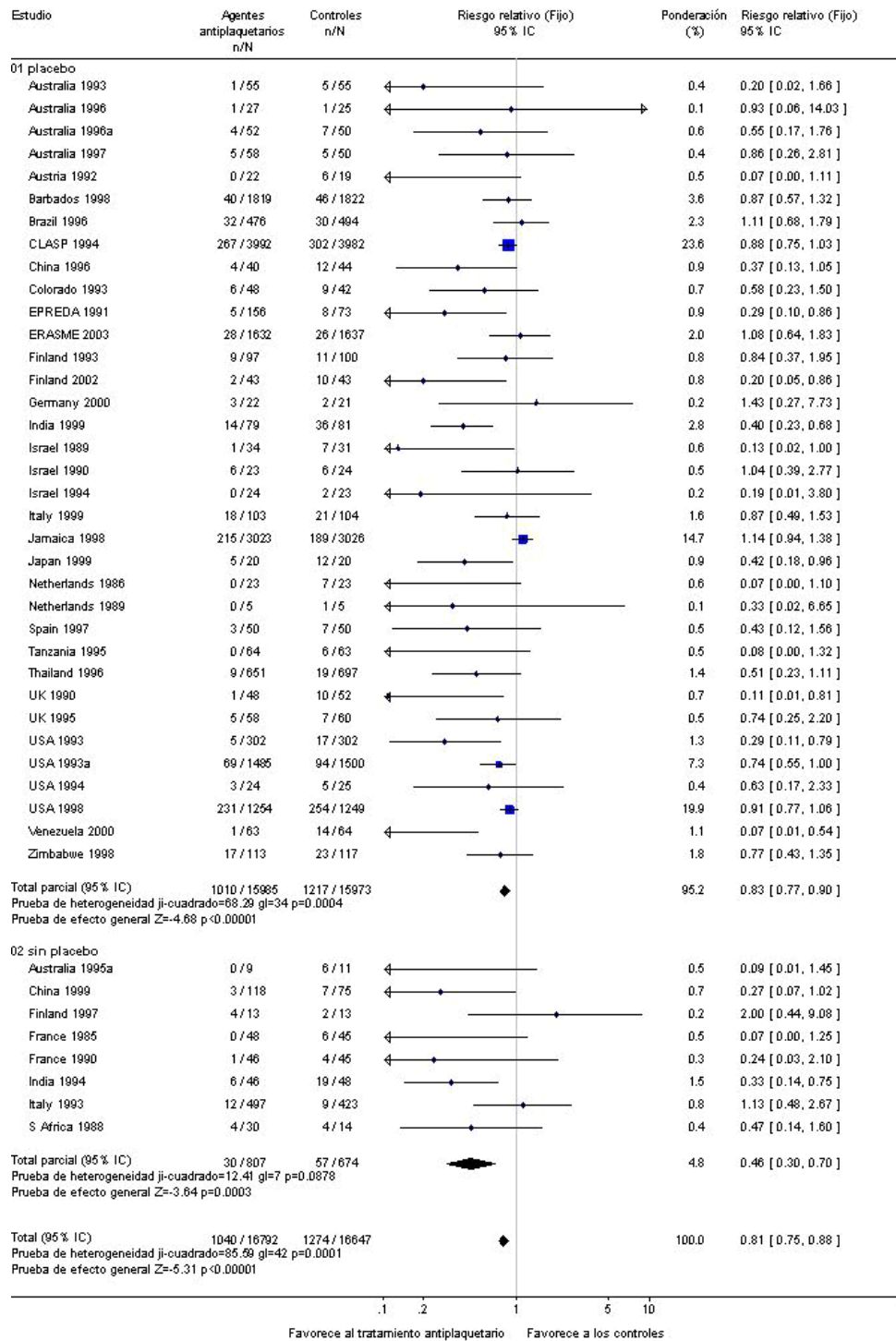
Fig. 03 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún tratamiento (divididos según uso de placebo)

03.01 Hipertensión inducida por el embarazo

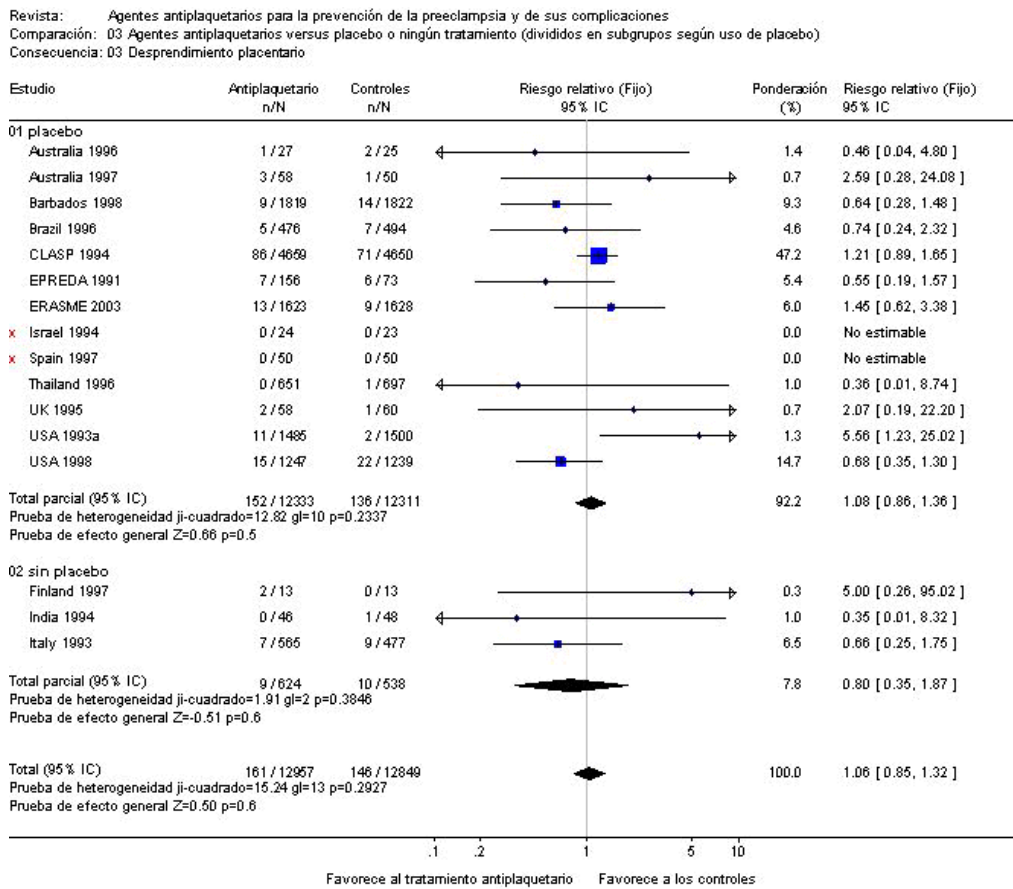


03.02 Preeclampsia con proteinuria

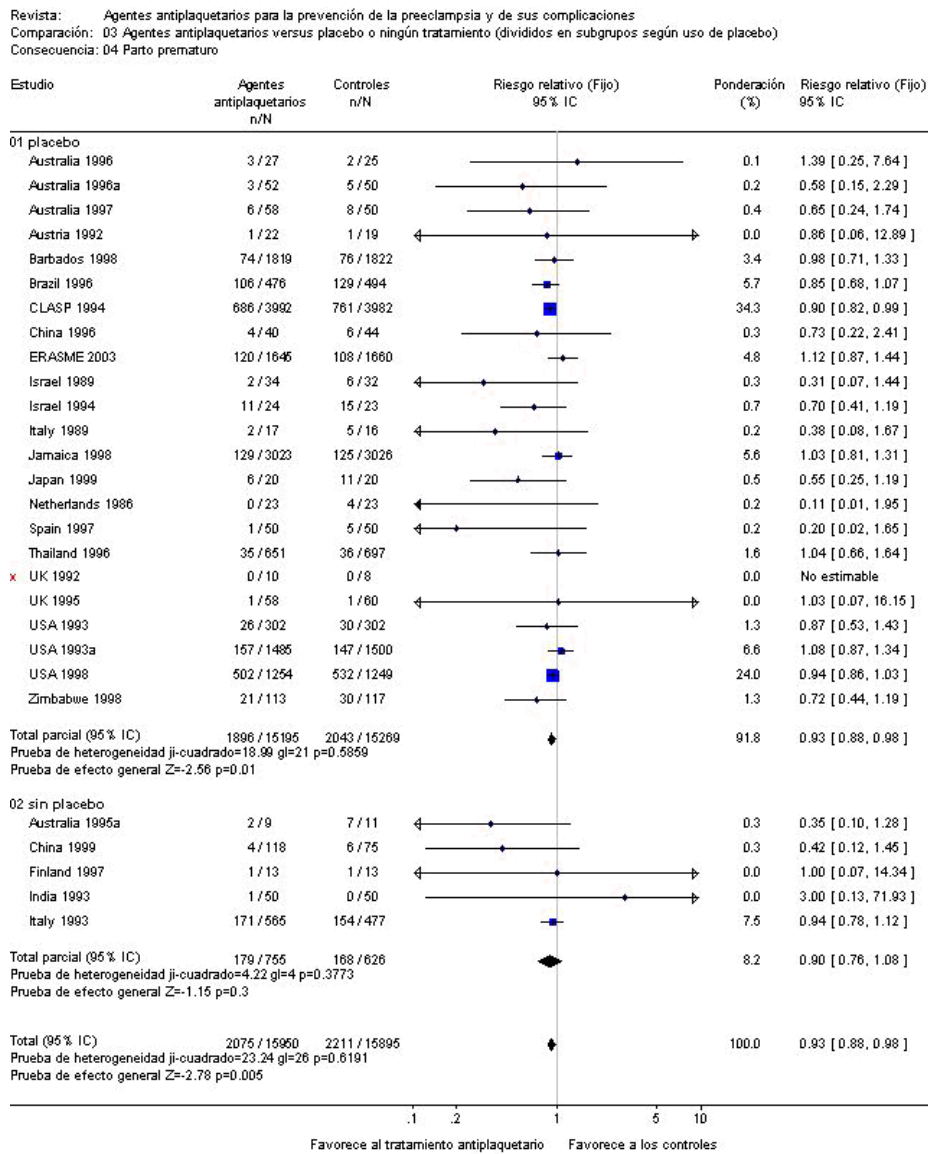
Revista: Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones
 Comparación: 03 Agentes antiplaquetarios versus placebo o ningún tratamiento (divididos en subgrupos según uso de placebo)
 Consecuencia: 02 Preeclampsia con proteinuria



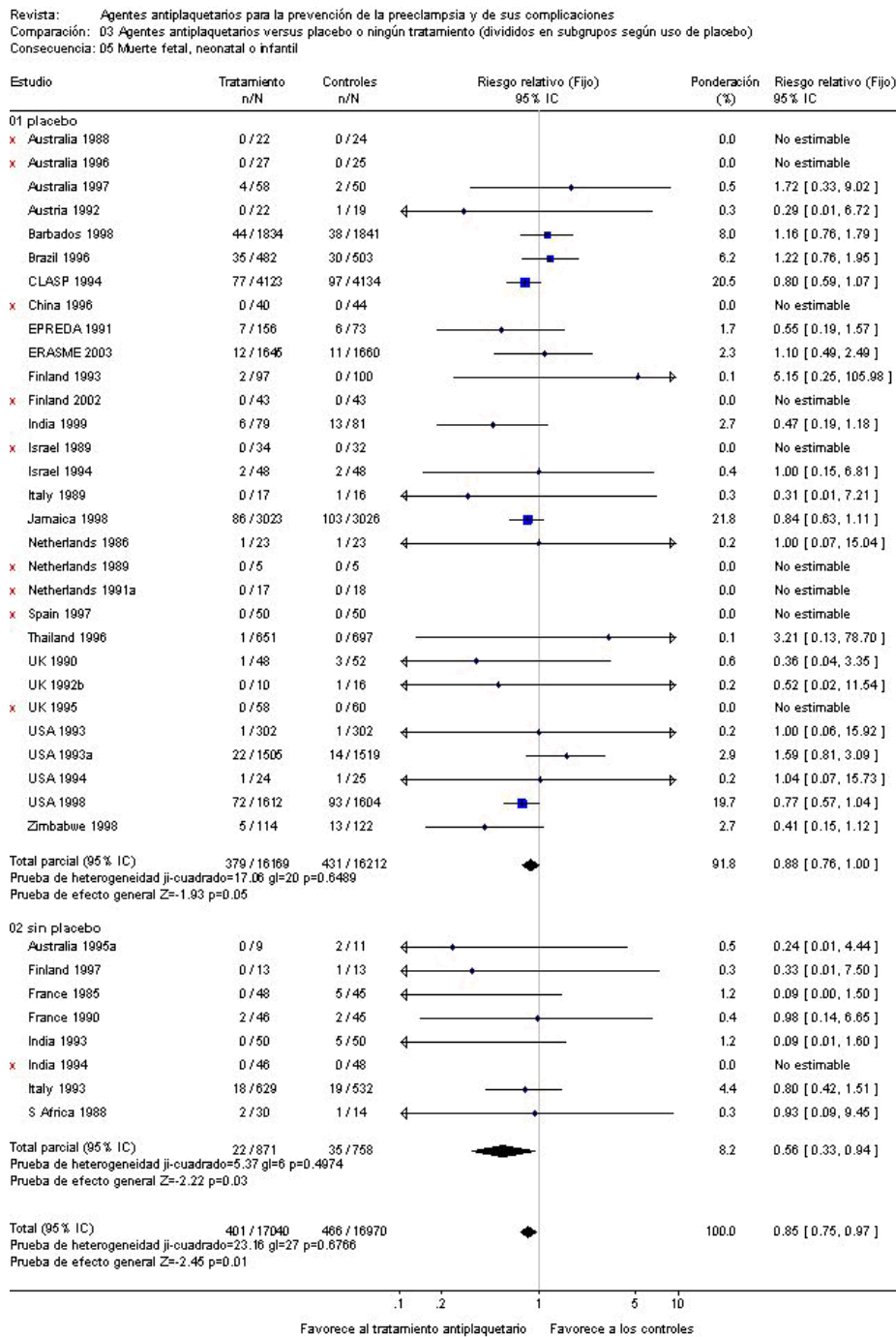
03.03 Desprendimiento placentario



03.04 Parto prematuro



03.05 Muerte fetal, neonatal o infantil



03.06 Pequeño para la edad gestacional

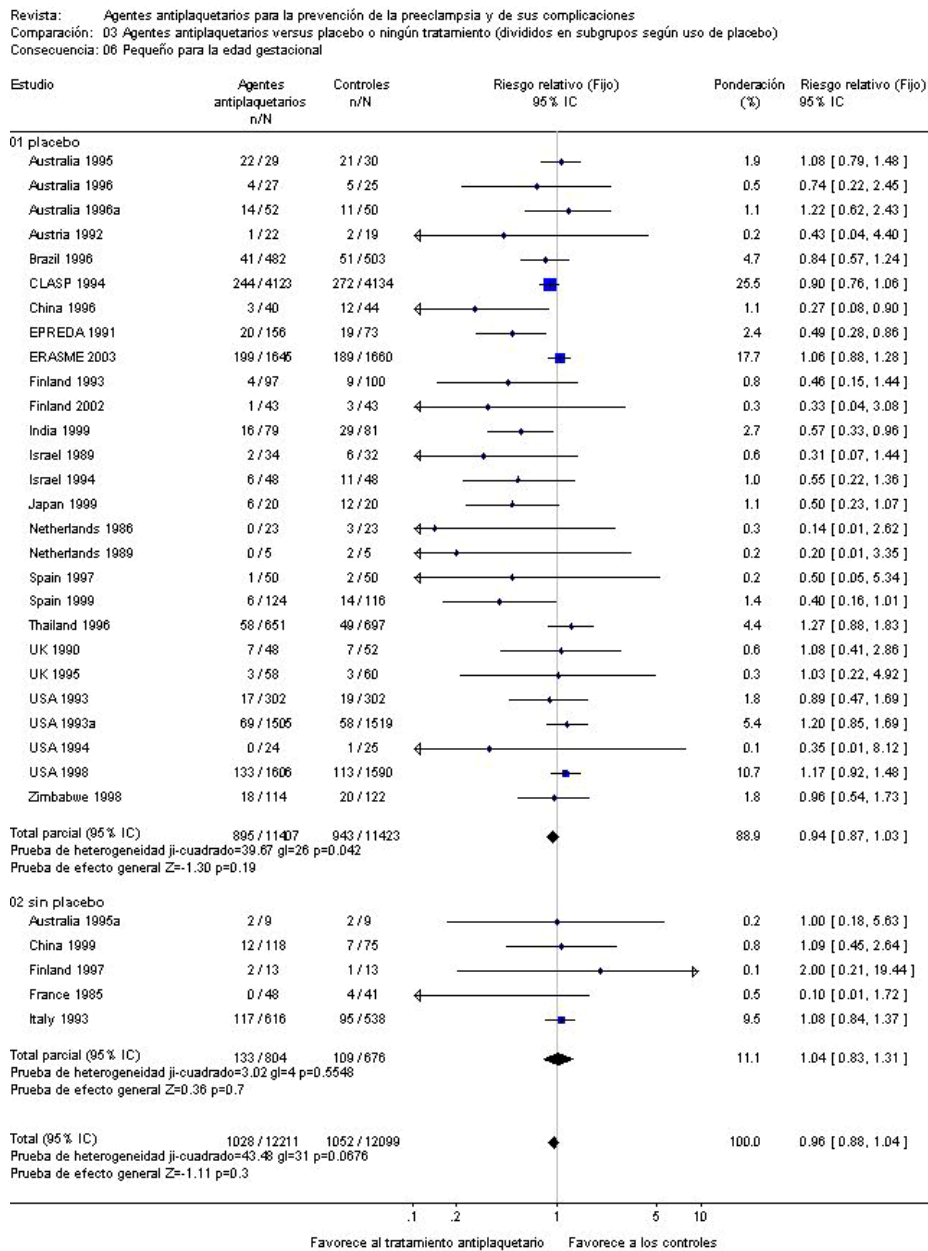
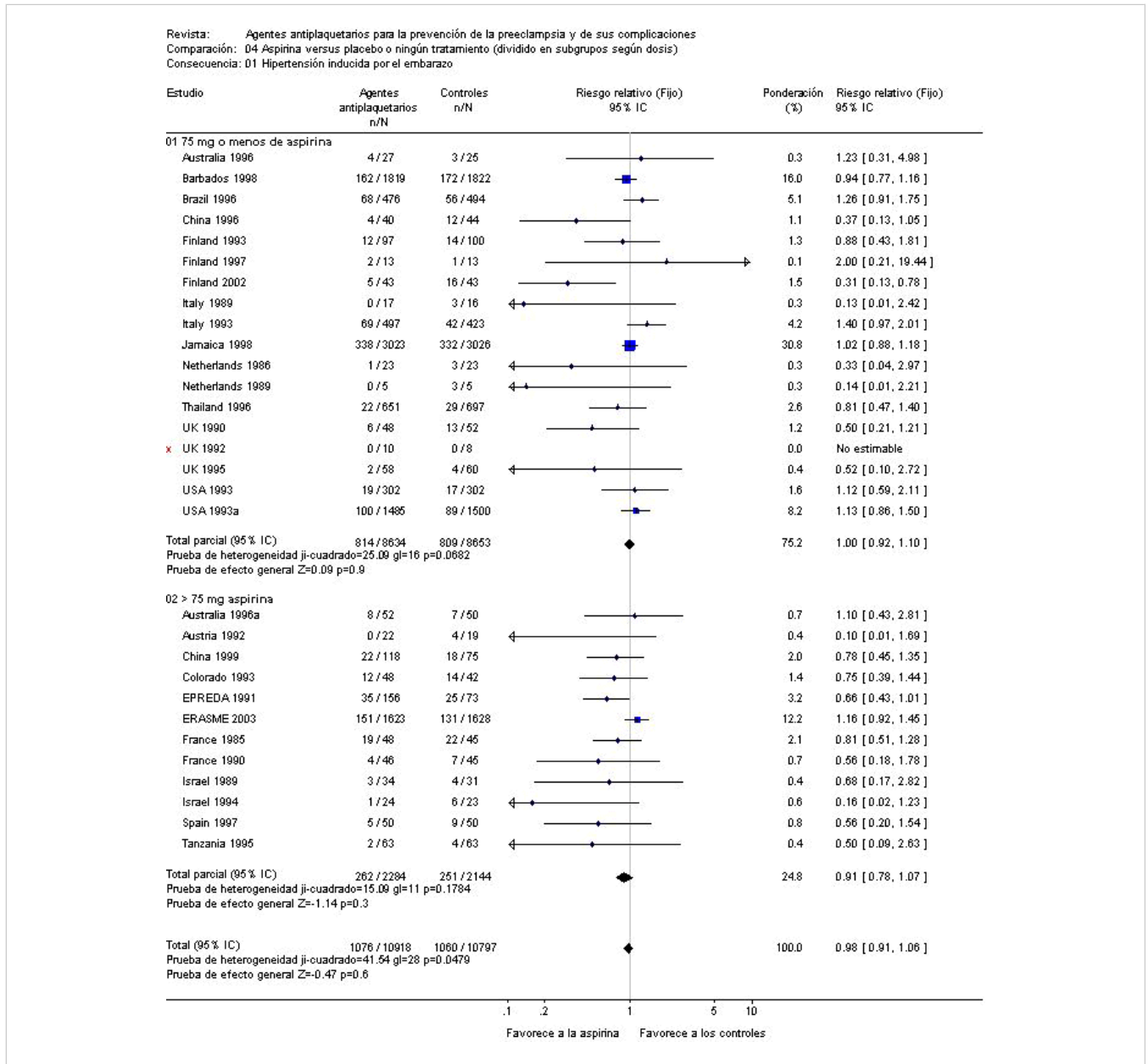


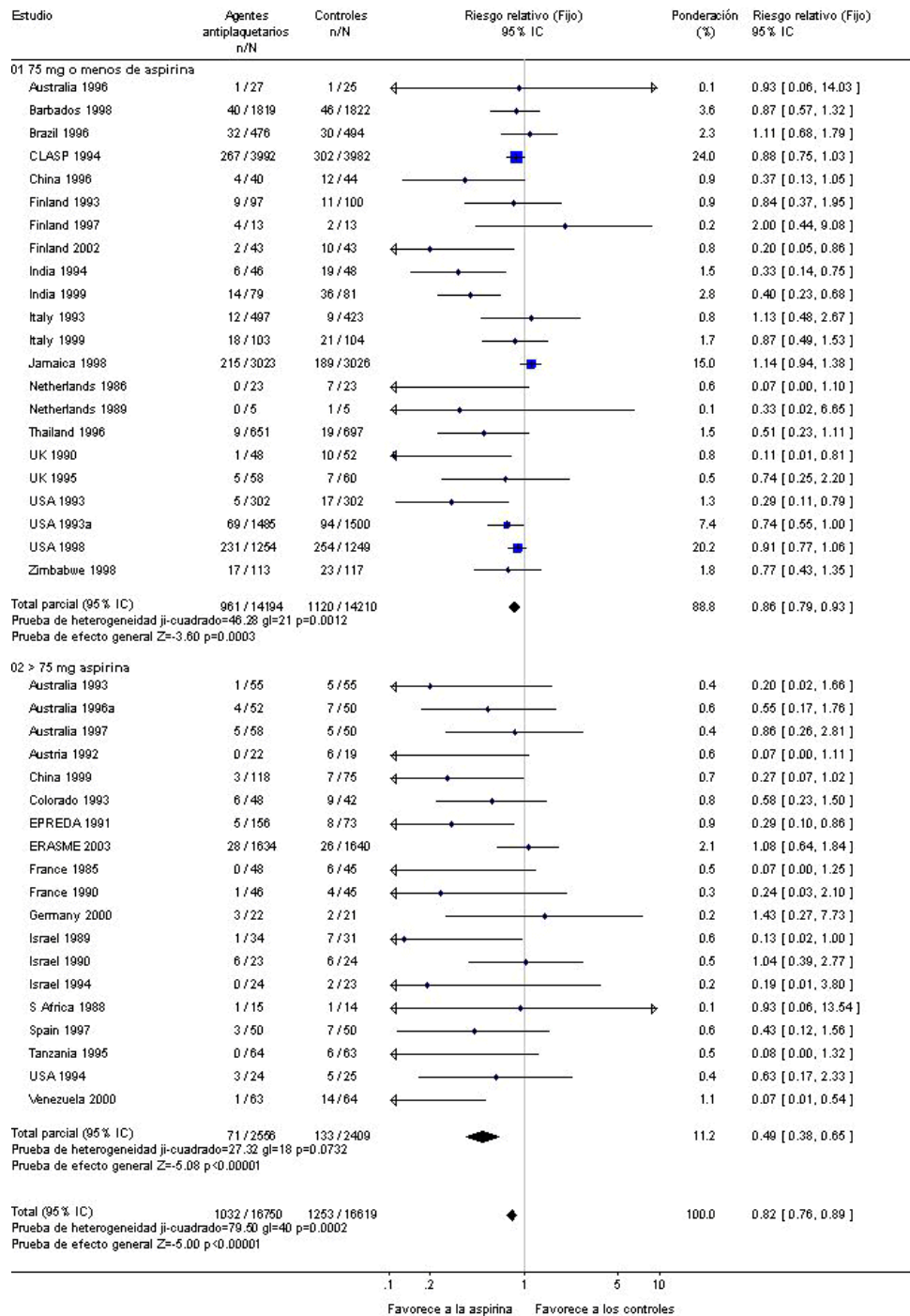
Fig. 04 Aspirina versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según dosis)

04.01 Hipertensión inducida por el embarazo

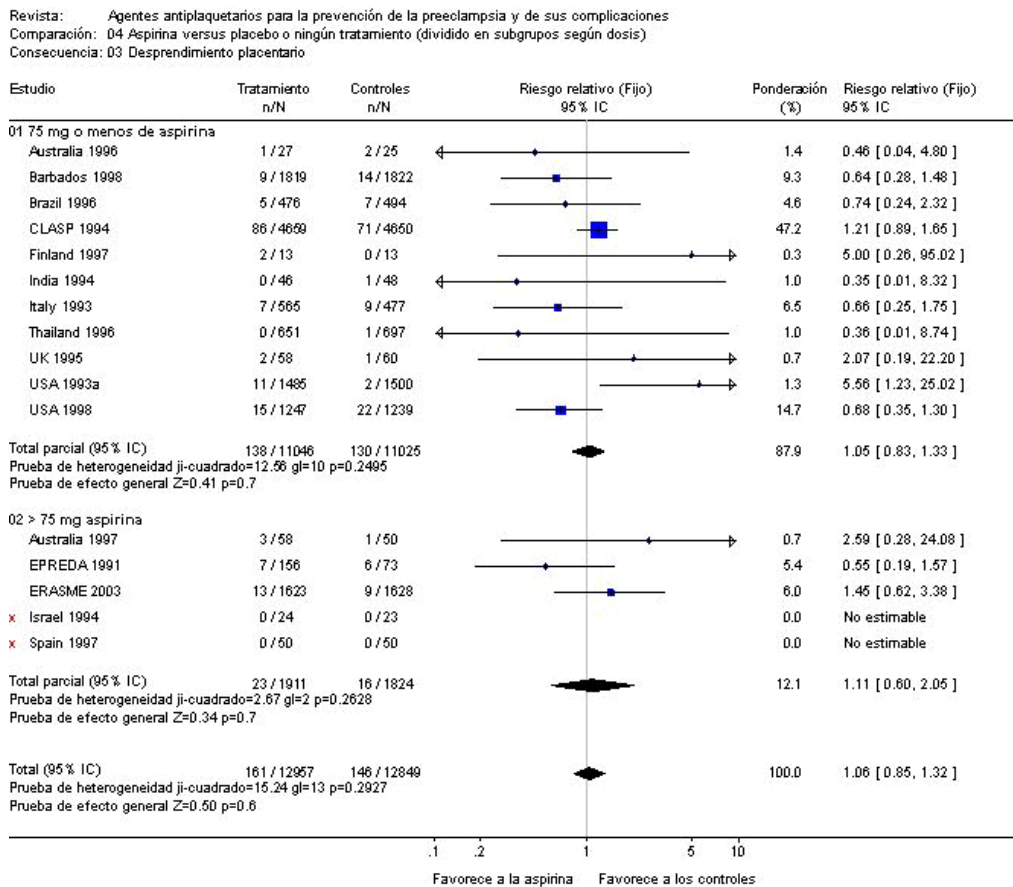


04.02 Preeclampsia con proteinuria

Revista: Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones
 Comparación: 04 Aspirina versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según dosis)
 Consecuencia: 02 Preeclampsia con proteinuria

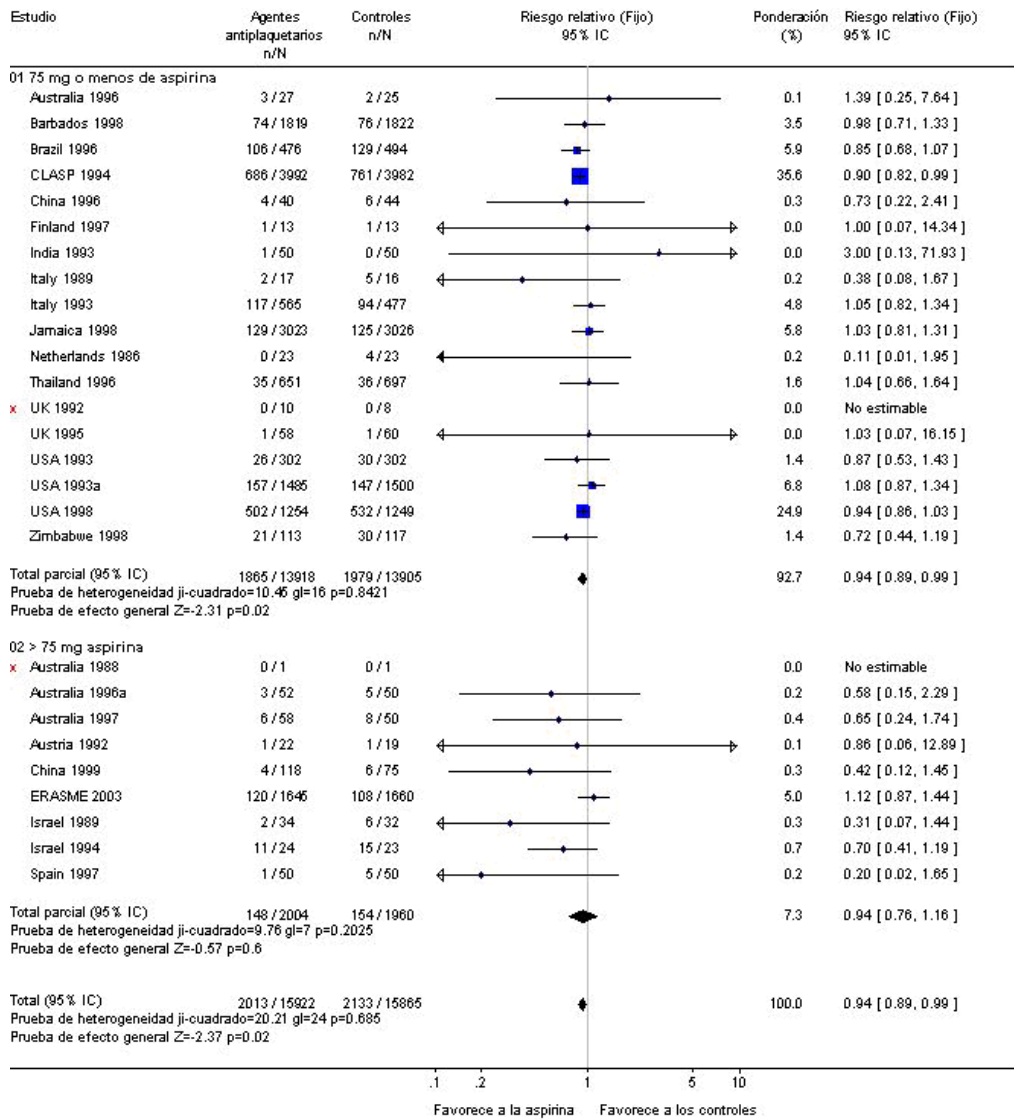


04.03 Desprendimiento placentario



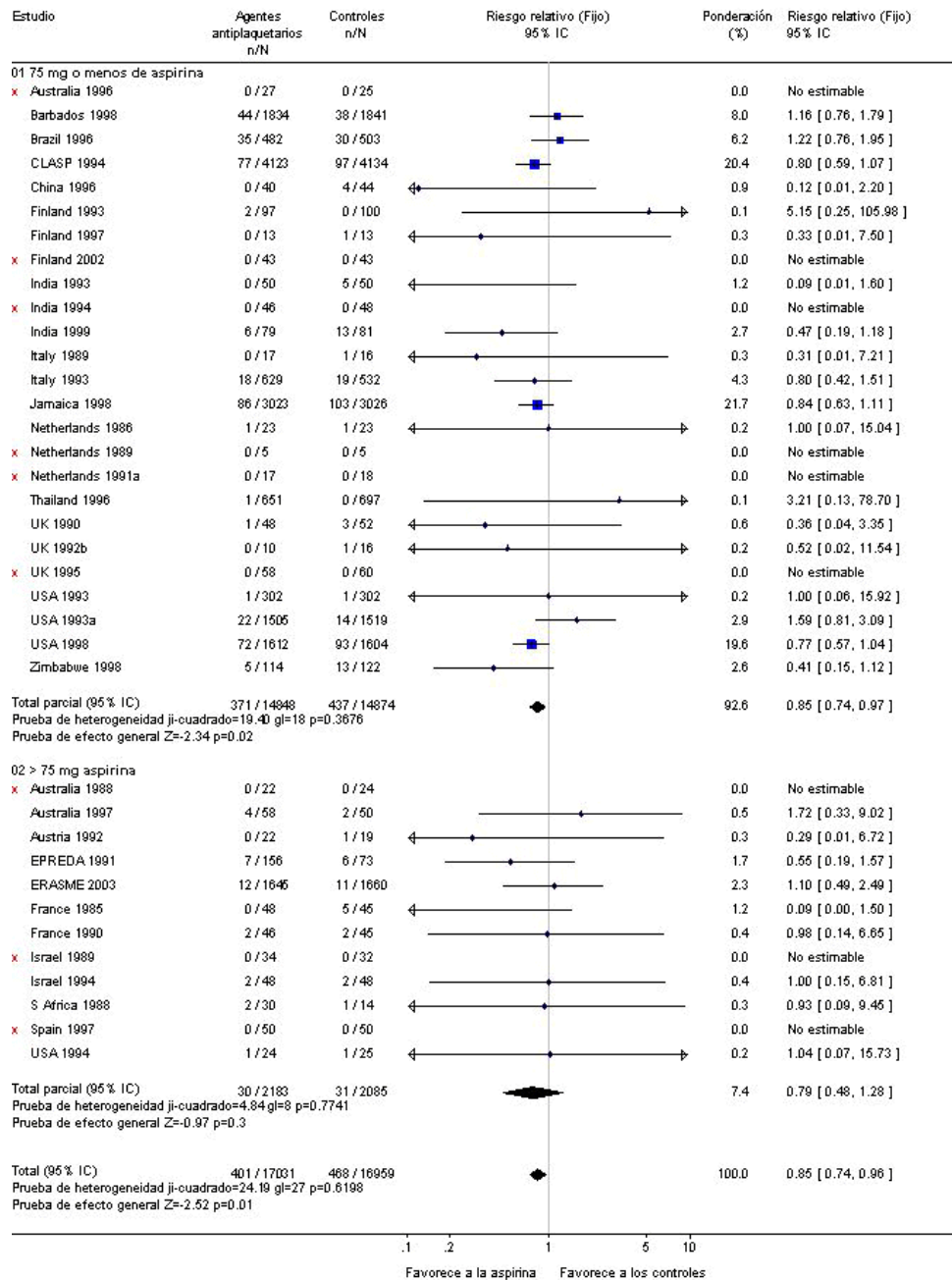
04.04 Parto prematuro

Revista: Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones
 Comparación: 04 Aspirina versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según dosis)
 Consecuencia: 04 Parto prematuro



04.05 Muerte fetal, neonatal o infantil

Revista: Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones
 Comparación: 04 Aspirina versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según dosis)
 Consecuencia: 05 Muerte fetal, neonatal o infantil



04.06 Pequeño para la edad gestacional

Revista: Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones
 Comparación: 04 Aspirina versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según dosis)
 Consecuencia: 06 Pequeño para la edad gestacional

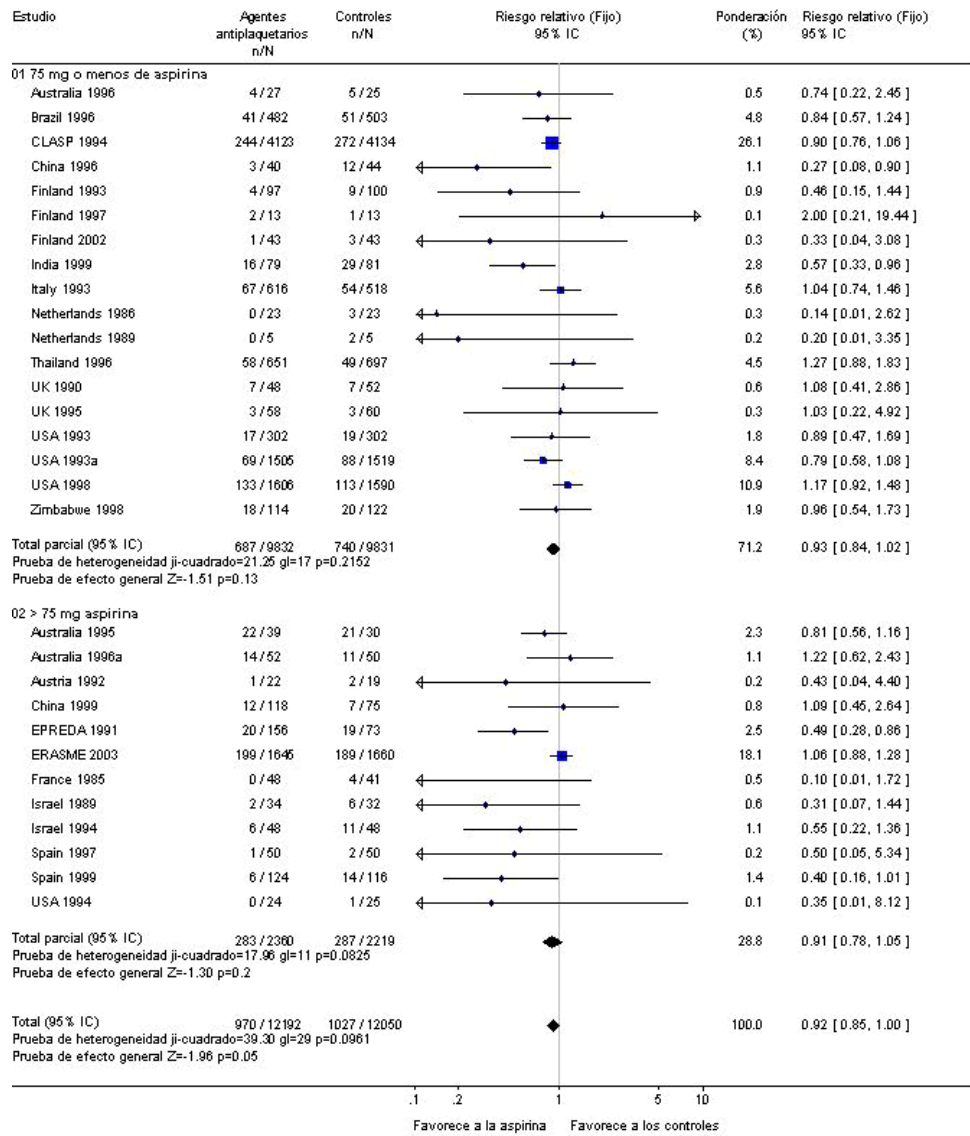
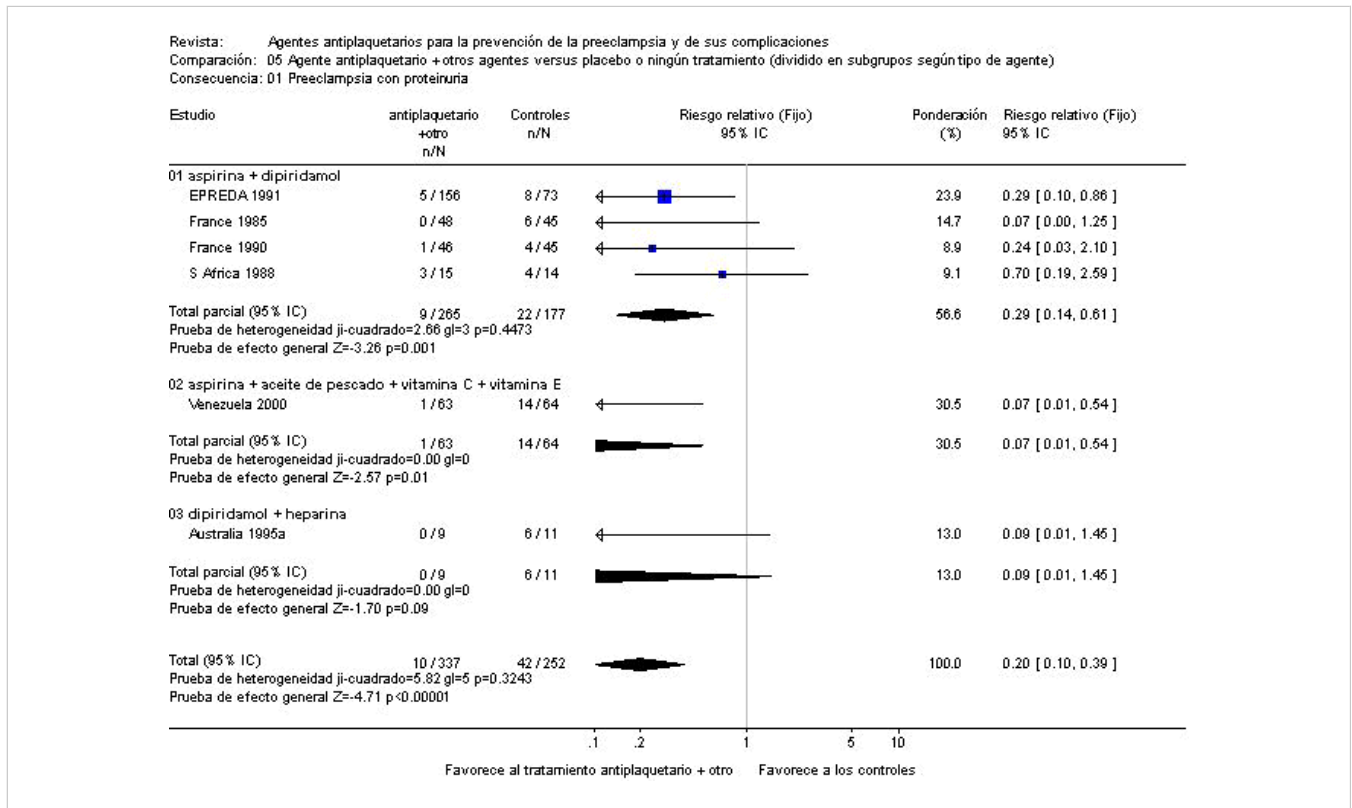


Fig. 05 Agente antiplaquetario + otros agentes versus placebo o ningún tratamiento (dividido en subgrupos según tipo de agente)

05.01 Preeclampsia con proteinuria



05.02 Muerte fetal o neonatal

