

Data d'entrada del protocol al PQA:

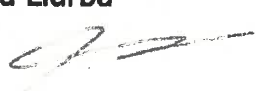

ID: G006 G037

Títol: PROTOCOL CRIBRATGE DE PREECLAMPSIA EN LA GESTACIÓ

Paraules clau: PREECLÀMPسيا, CRIBRATGE

Versió núm.: 2 Elaboració Adaptació Actualització **Data: 19/02/2021**

COMISSIÓ / COMITÈ / GRUP DE TREBALL (si s'escau):

Autors (marcar el coordinador)	Serveis / Àrea	Signatures del Director del Servei / Unitat
Dra. Cristina Trilla Solà (coordinadora) Dra. Elisa Llurba Dra. Laura Blanch	Ginecologia i Obstetrícia	Dra. Elisa Llurba 
Dra. Anna Feliu	Farmàcia	Dra. M. Antònia Mangues 

Àmbit d'aplicació del Protocol/GPC:

Ambulatori Hospitalització Laboratori Rehabilitació
 Urgències Quirúrgic Diagnòstic per la Imatge

El protocol/guia conté fàrmacs que afecten a pacients ingressats o de dispensació ambulatoria hospitalària? Sí No

Tot i que no conté fàrmacs que afecten a pacients ingressats o de dispensació ambulatoria hospitalària, va ser revisat el per la Dra. Anna Feliu.

Institucionalitzat amb data: 15/04/2021

Dr. Josep Ris
Direcció Assistencial



Dr. Xavier Borrás
Direcció Mèdica



Sra. Margarita Esteve
Direcció Infermera



CRIBRATGE DE PREECLÀMPSIA EN LA GESTACIÓ

Autors: Dra. Cristina Trilla, Dra. Laura Blanch, Dra. Elisa Llurba

**Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau**

Data de creació: Juny 2018

Data de revisió: Abril 2021

CRIBRATGE DE PREECLÀMPسيا EN LA GESTACIÓ.

Autors: Dra. Cristina Trilla, Dra. Laura Blanch, Dra. Elisa Llurba (Servei d'Obstetrícia i Ginecologia)

Data de creació: Juny 2018. **Data de revisió:** Abril 2021

ÍNDEX

1. Introducció	3
2. Definicions	3
3. Cribratge de preeclàmpsia en la gestació única	3
3.1. Cribratge de primer trimestre	3
3.2. Cribratge de segon trimestre	6
3.3. Seguiment obstètric segons el resultat de cribratge de primer trimestre	7
3.4. Situacions especials i tractament amb aspirina	8
3.5. Seguiment obstètric segons el resultat de cribratge de segon trimestre	11
4. Cribratge de preeclàmpsia en la gestació múltiple	11
4.1. Sistema de cribratge	11
4.2. Tractament preventiu amb aspirina en la gestació múltiple	11
5. Indicadors d'avaluació del protocol	12
6. Bibliografia	13
7. Annex 1: Factors de risc segons guies NICE	16



1. Introducció

La preeclàmpsia (PE) és una malaltia pròpia i específica de l'embaràs que afecta aproximadament un 2-8% de les gestacions, sent una de les principals causes de morbimortalitat materna i neonatal.

A tot el món, entre el 10% i el 15% de les defuncions maternes estan associades a la preeclàmpsia i l'eclàmpsia. Respecte a la morbimortalitat perinatal cal destacar també que un 25% dels òbits fetals i de les morts neonatals en països desenvolupats estan relacionats amb aquesta malaltia. La PE també està present com a antecedent en el 12% dels nounats petits per edat gestacional i és responsable del 20% de la prematuritat.

2. Definicions

- Preeclàmpsia: hipertensió (TA > 140/90mmHg) de nova aparició en una gestant de > 20 setmanes associada a proteïnúria de nova aparició o a altres símptomes sistèmics o manifestacions analítiques (trombocitopènia, alteració de la funció hepàtica, insuficiència renal, edema agut de pulmó, alteracions visuals o cerebrals).
- Preeclàmpsia precoç: preeclàmpsia que apareix abans de la setmana 34 de gestació. La incidència de la PE precoç és menor que la de la PE tardana, però les seves conseqüències maternes i fetals són més greus.

3. Cribratge de preeclàmpsia en la gestació única

3.1. Cribratge de primer trimestre

3.1.1 Justificació del cribratge de primer trimestre

La PE és, com hem vist anteriorment, una malaltia pròpia de la gestació amb un important impacte matern i neonatal, tant a curt com a llarg termini. Fins ara la pràctica clínica habitual ha consistit en realitzar un diagnòstic precoç de la malaltia en les visites antenatals mitjançant la determinació de la tensió i proteïnúria qualitativa a totes les gestants. Definir un sistema de cribratge efectiu en el primer trimestre que permeti una identificació precoç de les gestants amb un risc elevat de desenvolupar PE permetria evitar exploracions i visites innecessàries a les gestants de baix risc, així com millorar i individualitzar el maneig i seguiment de les pacients d'alt risc.

Recentment s'han definit múltiples sistemes de cribratge de PE. L'algoritme que millor rendiment ha demostrat és el de la Fetal Medicine Foundation (FMF - riscos competitiu), amb taxes de detecció del 75% per PE preterme (< 37 setmanes) i del 90% per PE precoç (< 32 setmanes), per un 10% de falsos positius. En els últims anys s'han descrit altres sistemes multivariants de cribratge en primer trimestre (Hospital Clínic – regressió logística; SsdwLab – corbes gaussianes) amb resultats similars. El cribratge multivariant en primer



trimestre presenta resultats netament superiors als obtinguts mitjançant un cribratge basat únicament en els factors de risc materns, que únicament permet identificar un 30-40% de les gestants que desenvoluparan PE. A més, aquests resultats han estat validats externament en estudis realitzats amb diferents poblacions.

D'altra banda, el protocol de Seguiment de l' Embaràs a Catalunya aprovat per el Departament de Salut (2018) recomana el cribratge universal de preeclàmpsia precoç i l'administració d'aspirina 150mg/dia en les gestants identificades d'alt risc segons un sistema de cribratge multivariant que inclogui factors materns, tensió arterial, doppler de les artèries uterines i PAPP-A. L'eficàcia del tractament és del 60% per la PE preterme (<37 setmanes), i del 80% per la PE precoç (< 34 setmanes).

En el seu últim Committee Report (2019), la FIGO també recomana el cribratge universal de preeclàmpsia en la gestació única. Els sistemes de cribratge actuals han demostrat un bon rendiment per la PE precoç però no per la PE tardana. Per aquest motiu al nostre centre realitzarem únicament cribratge de PE precoç.

3.1.2 Sistema de cribratge

a. Software SsdwLab versió 6

A tota gestant amb gestació única que acudeixi a visita de primer trimestre entre les 11 i 14 setmanes se li realitzarà un cribratge de PE mitjançant el programa Ssdwlab versió 6.

El software SsdwLab versió 6 s'utilitza al nostre centre per al cribratge d'anomalies cromosòmiques en primer i segon trimestre, i permet també el cribratge de preeclàmpsia segons un model matemàtic basat en corbes gaussianes.

Mitjançant aquest programa es pot determinar el risc individual de una pacient de desenvolupar la malaltia. El software de cribratge de PE del Ssdwlab ha estat prèviament validat en població de Barcelona, amb resultats equivalents als obtinguts amb l'algoritme de la FMF.

Aquest programa també permet el càlcul automàtic de la Mitjana dels múltiples de la Mitjana (MoM), corregides i no corregides, per els factors de correcció i el pes matern, com a paràmetre de qualitat del cribratge.

b. Variables incloses en el cribratge

- Factors demogràfics: edat, raça, pes, talla, paritat, tabaquisme, concepció (espontània o tècnica de reproducció assistida)
- Factors clínics: hipertensió crònica, preeclàmpsia en la gestació prèvia, familiar de primer grau amb antecedent de preeclàmpsia, malaltia renal, malaltia autoimmune (LES), trombofília, diabetis pregestacional.
- Factors biofísics: tensió arterial, índex mig de pulsatilitat de artèries uterines
- Factors bioquímics: PAPP-A



Variables bioquímiques:

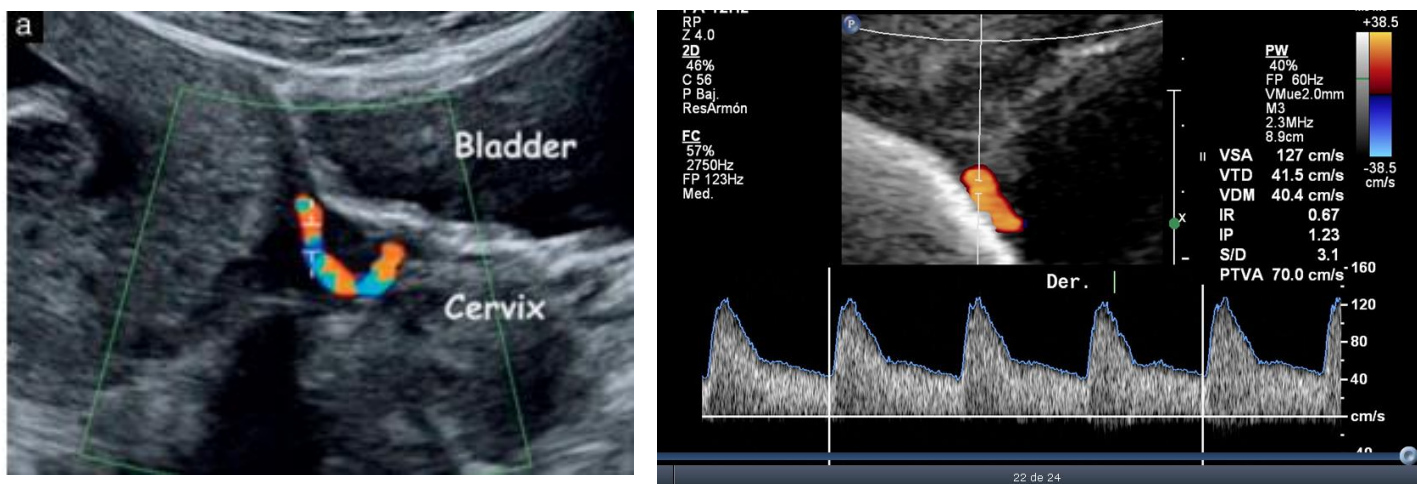
S'utilitzarà la mateixa mostra del cribratge d'aneuploïdies, amb extracció entre les 8+0 i 13+6 setmanes de gestació.

Metodologia per la presa de la TA

La presa de la tensió arterial (TA) es realitzarà el mateix dia de l'ecografia del primer trimestre. Per a la seva mesura la pacient haurà d'estar asseguda, amb l'esquena recolzada a la cadira, amb les cames sense creuar i ambdós peus tocant el terra. El braç haurà d'estar en repòs i la mà relaxada. Caldrà que la pacient hagi estat un mínim de 5 minuts en repòs prèviament a la presa de la TA i no parli durant la mateixa. Es requerirà únicament una presa de TA per pacient.

Metodologia de mesura de les artèries uterines:

1. Obtenir un tall sagittal mig de l'úter i el canal cervical
2. Identificar l'orifici cervical intern, aplicar el Doppler color i moure lentament el transductor cap a un costat fins identificar l'artèria uterina. Cal ampliar la imatge i la caixa de color, i ajustar l'escala de velocitat
3. Aplicar el Doppler pulsat (gate 2mm). Assegurar que l'angle de insonació és $<30^\circ$
4. Cal aconseguir un mínim de 3 ones uniformes



c. Control de qualitat

Els ecografistes que realitzin cribratge de PE hauran d'estar acreditats per a la realització del Doppler d'artèries uterines segons el programa formatiu de la Fetal Medicine Foundation (FMF).

El programa SsdwLab permet realitzar un control de qualitat de les variables incloses en el software, tant bioquímiques com ecogràfiques (mètode dels MoMs i mètode CUSUM). Es realitzarà un control individual dels ecografistes de forma periòdica (controls anuals), informant-los dels seus resultats per tal d'identificar punts de millora si fossin necessaris.



d. Punts de tall

Preeclàmpsia precoç:

- alt risc si risc $\geq 1/150$ (taxa de cribratges positius 12.233%)
- baix risc si risc $< 1/150$

Model seqüencial:

Al nostre centre es realitza actualment un estudi respecte a la efectivitat d'un sistema de cribratge seqüencial: "Cribratge seqüencial de preeclàmpsia mitjançant l'ús de marcadors angiogènics en el primer trimestre" (IIBSP-PRE-2018-08). Segons aquest model es defineix un grup de risc mig de PE, al qual s'ofereix la determinació de Placental Growth Factor (PIGF) en la mateixa mostra de cribratge de primer trimestre, prèvia signatura del consentiment informat específic.

Els punts de tall de l'estudi són:

- alt risc si risc $\geq 1/50$
- risc mig si risc entre $1/51$ i $1/500$ (inclosos)
- baix risc si risc $< 1/500$

El resultat de PIGF s'afegeix al model multivariant de cribratge de l'SsdwLab i es recalcula el risc amb els següents punts de tall

- alt risc si $\geq 1/250$
- baix risc si $< 1/250$

3.2. Cribratge de segon trimestre

A tota gestant que acudeixi la primera visita obstètrica després de les 14 setmanes de gestació i a qui no se li hagi pogut fer un cribratge de primer trimestre se li realitzarà el cribratge de preeclàmpsia mitjançant factors de risc materns (segons els criteris definits en la guia NICE, veure Annex 1) i índex mig de pulsatilitat de artèries uterines en ecografia del segon trimestre.

Es considerarà que les pacients tenen alt un risc de preeclàmpsia si compleixen un dels següents criteris:

- Un factor d'alt risc (veure annex 1)
- Índex de pulsatilitat de les artèries uterines superior al percentil 95 en ecografia del segon trimestre.

La sensibilitat de l'índex de pulsatilitat de les artèries uterines per a detectar PE al segon trimestre és del 41%.

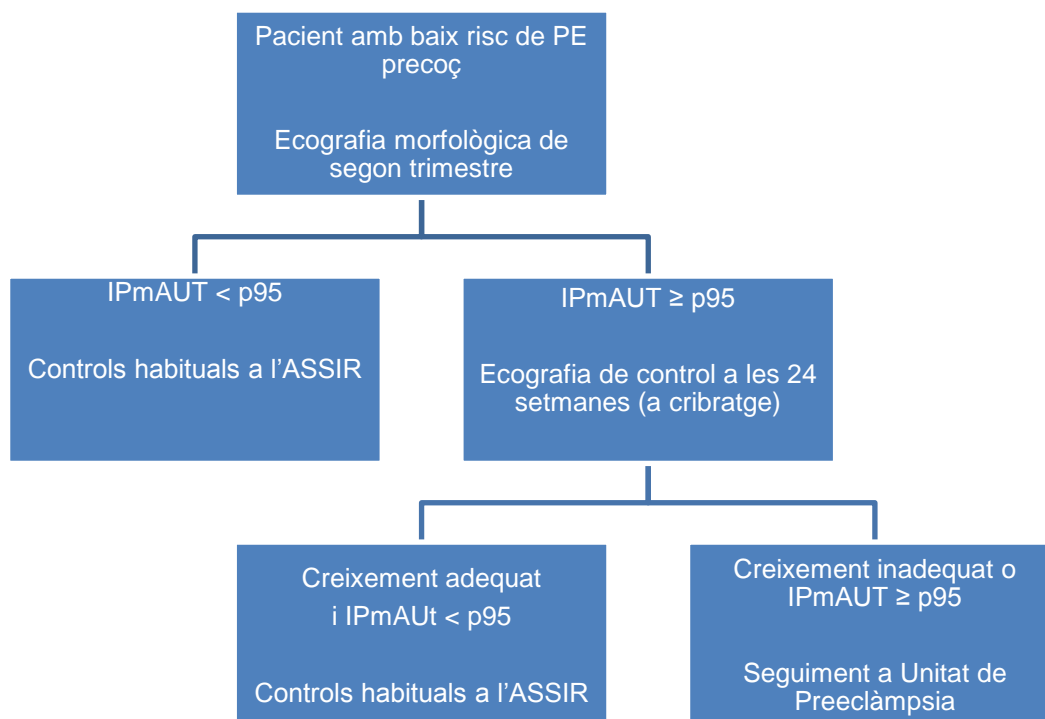
Les pacients que compleixen al menys un dels criteris NICE d'alt risc ténen una incidència de PE precoç del 4-6'5%.



3.3. Seguiment obstètric segons el resultat de cribratge de primer trimestre

3.3.1 Seguiment de les pacients amb baix risc de preeclàmpsia precoç

En absència d'altres factors de risc de patologia obstètrica o fetal, les pacients amb risc baix de PE precoç seguiran els controls habituals de la gestació al seu ambulatori. Es repetirà l'avaluació de les artèries uterines en l'ecografia del segon trimestre de la gestació.



3.3.2 Seguiment de les pacients amb alt risc de preeclàmpsia precoç

a. Tractament

A les pacients de menys de 16 setmanes de gestació amb un risc alt de PE precoç se'ls indicarà tractament profilàctic amb aspirina 150mg/dia (Tromalyt®), amb les següents recomanacions: presa nocturna, iniciant-la abans de les 16 setmanes i fins les 36 setmanes.

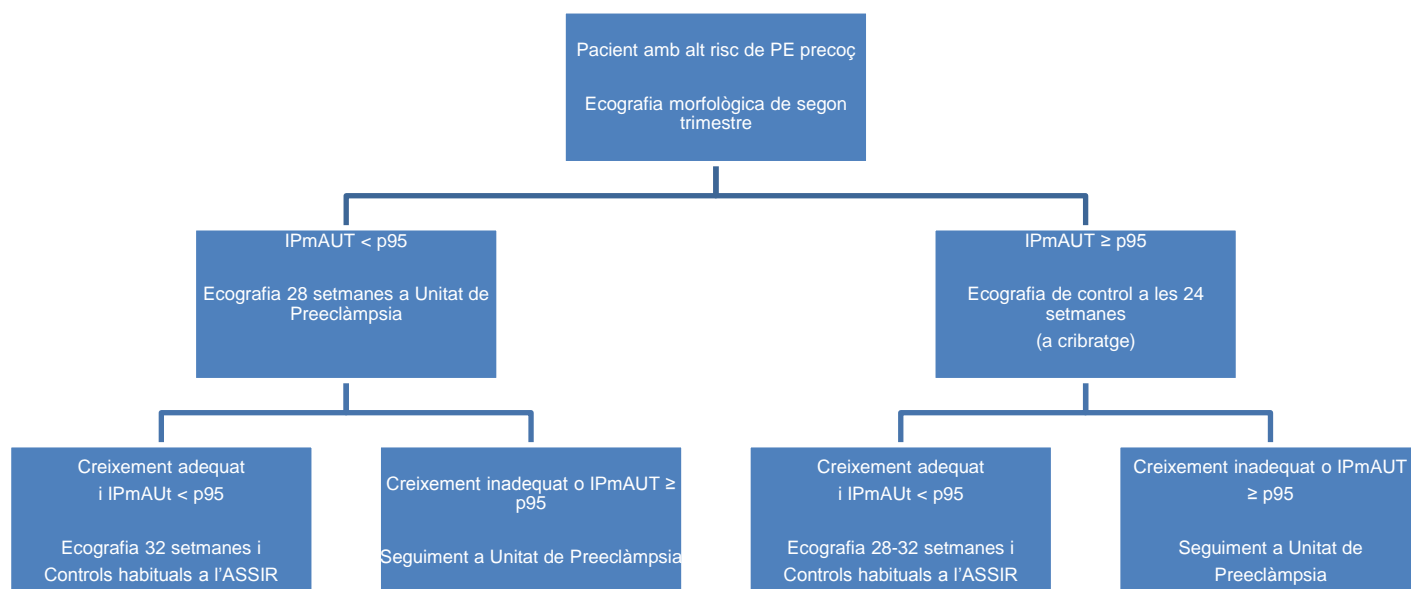
En cas d'al·lèrgia a l'aspirina o contraindicació mèdica al tractament (p.e. pacients amb asma) no disposem actualment de cap alternativa eficaç. Per tant, no podem indicar per ara cap altre tractament en aquests casos.

b. Seguiment específic

A les 15-16 setmanes es realitzarà un seguiment telefònic a les pacients per tal de confirmar la correcta adherència al tractament, valorar possibles efectes no desitjats i resoldre dubtes que puguin tenir.



Les pacients amb un alt risc de PE precoç en el primer trimestre seguiran controls obstètrics conjunts entre el seu ambulatori i l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – Unitat de Preeclàmpsia segons el model següents de visites a l'Hospital:



En cas de que en algun control ecogràfic es detecti un creixement fetal restringit o es diagnostiqui una PE es seguiran els controls definits en el protocol de CIR i/o protocol de PE segons el cas. Els controls finals de l'embaràs en aquests casos es faran a l'hospital. Les pacients que segueixin controls a l'hospital faran les ecografies i analítiques corresponents a la seva edat gestacional al nostre centre.

Les pacients que tinguin altres criteris de seguiment hospitalari (hipertensió crònica, antecedent de PE precoç...) seguiran únicament controls a la Unitat de Preeclàmpsia.

3.4. Situacions especials i tractament amb aspirina

L'aspirina a dosis baixes és un fàrmac amb demostrada seguretat durant la gestació, tant per la mare com el fetus. Tot i així, existeixen situacions concretes en les quals el seu ús pot ser més controvertit.

a) Al·lèrgia a l'aspirina

No existeixen actualment alternatives terapèutiques a l'aspirina per les pacients que siguin al·lèrgiques a aquest fàrmac. Per tant, en el cas de pacients al·lèrgiques a l'aspirina, el seu ús està completament contraindicat.

Respecte a la possibilitat de desensibilització a l'aspirina durant la gestació cal tenir en compte que :



- el temps mínim per aconseguir un efecte a la desensibilització és de 3 mesos
- el tractament de desensibilització té alguns riscos (cal administrar aspirina a dosis creixents...)

Per tant, no es recomana realitzar una desensibilització durant la gestació.

b) Asma

La incidència d'asma en gestants és aproximadament d'un 5-10%. La simptomatologia de l'asma pot augmentar durant la gestació, així com el nombre d'exacerbacions de la malaltia. L'asma greu que requereix tractament de base amb corticoides té també més risc de complicacions obstètriques. Per tant, en la pacient asmàtica es recomana un bon control de la seva malaltia de base.

D'altra banda, el tractament amb aspirina en pacients asmàtics està habitualment desaconsellat, ja que el risc d'exacerbacions asmàtiques en cas de tractament amb AINEs és d'un 5-7%, però pot augmentar fins al 10-15% si es tracta d'un asma greu.

No hi ha acord clar sobre si el tractament amb aspirina s'ha de contraindicar en la gestant asmàtica amb alt risc de PE. Per tant, caldrà valorar el risc-benefici del tractament en casos de pacient asmàtica amb alt risc de PE.

Caldrà realitzar una anamnesi adequada que inclogui:

- si precisa d'un tractament de base per l'asma, o únicament un tractament a demanda
- nombre de crisis o exacerbacions en l'últim any i evolució de les crisis
- si ha pres anteriorment aspirina o AINEs, i si aquest tractament ha desencadenat alguna exacerbació de l'asma o ha estat ben tolerat.
- si ha sigut desensibilitzada a l'aspirina prèviament

Recomanació:

Considerant la gravetat d'una preeclàmpsia precoç i l'eficàcia demostrada del tractament amb aspirina en gestants d'alt risc, es recomana individualitzar la indicació del tractament amb aspirina en gestants asmàtiques.

Aquesta individualització es realitzarà tenint en compte els següents factors: gravetat de la seva malaltia de base, experiències prèvies en cas de presa d'aspirina o AINEs, nombre i severitat de les exacerbacions de l'asma (associades o no a tractament amb aspirina o AINEs).

c) Trastorns de la coagulació

L'aspirina prolonga el temps de sagnat si la seva administració es prolonga més de 4 dies.

Per tant, en pacients amb trastorns de la coagulació està completament contraindicat el tractament amb aspirina. Algunes d'aquestes situacions podrien ser:

- alteracions hepàtiques greus
- dèficit de vitamina K
- malaltia de von Willebrand



En pacients que prenguin medicació concomitant com heparina, calci antagonistes, nitrats o carbamazepina, l'efecte de l'aspirina pot ser additiu. Per tant, es recomana individualitzar segons el risc-benefici esperable en aquesta pacient.

Si el risc de PE és molt elevat (tant per risc en el cribratge multivariant com per antecedents), podem valorar iniciar la profilaxi amb aspirina realitzant controls de la funció plaquetària (agregació) i recomptes seriats, especialment en les primeres setmanes de tractament.

d) Gastritis i alteracions digestives

L'aspirina està contraindicada en cas de:

- ulcus pèptic
- helicobacter no tractat
- història de sagnat digestiu

Recomanem precaució en el cas de pacients en tractament concomitant amb:

- glucocorticoides
- antagonistes de la aldosterona
- calci antagonistes
- nitrats
- inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS)

En cas de molèsties digestives associades al tractament amb aspirina en gestants sense causes de contraindicació de la mateixa podem indicar un tractament protector amb Esomeprazol 40mg/d, que presenta un bon perfil de seguretat durant la gestació.

e) Patologia renal (amb o sense hipertensió arterial)

L'aspirina realitza una inhibició molt dèbil de les prostaglandines renals, en especial si s'utilitza a dosis baixes. D'altra banda, l'aspirina a baixes dosis no afecta la funció renal ni el control de la tensió arterial.

Recomanació:

La coexistència d'una patologia renal no es considera una contraindicació per el tractament amb aspirina a dosis baixes en les pacients amb alt risc de PE.

f) Gestació i COVID-19

Les recomanacions actuals aconsellen mantenir el tractament amb aspirina en gestants diagnosticades amb SARS-CoV-2, donat que l'aspirina no s'associa a una pitjor evolució de la malaltia ni a un increment de les seves complicacions.



3.5. Seguiment obstètric segons el resultat de cribratge de segon trimestre

a. Tractament

El tractament profilàctic amb aspirina es podrà iniciar sempre que la pacient estigui de menys de 16 setmanes, donat que l'eficàcia del tractament només s'ha demostrat per sota d'aquesta edat gestacional.

b. Seguiment

Les pacients amb un cribratge de PE d'alt risc en el segon trimestre seguiran controls segons el mateix esquema que les pacients amb risc en primer trimestre.

4. Cribratge de preeclàmpsia en la gestació múltiple

4.1. Sistema de cribratge

El risc global de preeclàmpsia en les gestacions múltiples és 3 cops superior que en la gestació única (risc del 7-8%). D'altra banda, la incidència de PE preterm en gestacions múltiples és 9 cops superior a la de la gestació única.

Els sistemes multivariants han estat validats en la gestació única, demostrant una bona taxa de detecció de PE precoç, tot i que a expenses d'una taxa de falsos positius molt superior a la observada per la gestació única. Actualment podem concloure que falten estudis respecte a la efectivitat dels sistemes de cribratge multivariant en aquests casos. Tot i així, estudis recents suggereixen que els sistemes actuals poden ser adaptats per la gestació múltiple, assumint aquesta major taxa de falsos positius.

El software de cribratge de PE precoç utilitzat al nostre centre inclou en les variables la gestació múltiple. Per tant, en la gestació múltiple utilitzarem el mateix sistema de cribratge de PE i algoritme de seguiment que per la gestació única.

4.2. Tractament preventiu amb aspirina en la gestació múltiple

Existeixen molt poc estudis avaluant l'eficàcia de l'aspirina per la prevenció de la PE en la gestació múltiple, tot i que existeix certa evidència que suggereix que sí podria ser de utilitat tot i que no hi ha acord sobre la magnitud de l'efecte protector.

Recomanació:

Utilitzarem el mateix sistema multivariant que en la gestació única, introduint la variable de gestació múltiple en el software de cribratge.

Es manté el punt de tall de 1/150 per determinar el risc.

En cas de que el cribratge sigui d'alt risc, es recomana el tractament amb aspirina 150mg/d per la nit, fins la setmana 36 de la gestació.



5. Indicadors d'avaluació del protocol

1_ Nombre de cribratges universals de preeclàmpsia (PE) precoç fets en embarassades amb gestació única

2_ % d'embarassades identificades d'alt risc de PE, en embarassades de gestació única

3_ Nombre de cribratges universals de preeclàmpsia precoç fets en embarassades amb gestació múltiple

4_ % d'embarassades identificades d'alt risc de PE, en casos de gestació múltiple

5_ Nombre d'embarassades en que el cribratge sigui d'alt risc, i es recomana el tractament amb aspirina 150 mg/d per la nit, fins la setmana 36 de la gestació, del total d'embarassades d'alt risc de PE

6_ Avaluació de l'adherència al tractament i efectes secundaris del mateix en les embarassades amb cribratge d'alt risc i a qui s'hagi indicat tractament profilàctic amb aspirina

7_ Avaluació dels resultats del cribratge en relació als resultats perinatals, tant per la gestació única com per la gestació múltiple: taxa diagnòstica, sensibilitat, especificitat, taxa de falsos positius, taxa de falsos negatius, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu

Tots aquests indicadors s'avaluaran de forma anual.



6. Bibliografia

1. Rolnik, D., Wright, D., Poon, L., O'Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Singh, M., Molina, F., Persico, N., Jani, J., Plasencia, W., Papaioannou, G., Tenenbaum-Gavish, K., Meiri, H., Gizurarson, S., Maclagan, K. and Nicolaides, K. (2017). Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 377(7), pp.613-22.
2. Bujold, E., Roberge, S., Lacasse, Y., Bureau, M., Audibert, F., Marcoux, S., Forest, J. and Giguère, Y. (2010). Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 116(2, Part 1), pp.402-414.
3. Wright, D., Gallo, D., Gil Pugliese, S., Casanova, C. and Nicolaides, K. (2016). Contingent screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47(5), pp.554-9.
4. Coomarasamy, A., Papaioannou, S., Gee, H. and Khan, K. (2001). Aspirin for the Prevention of Preeclampsia in Women With Abnormal Uterine Artery Doppler. *Obstetrics & Gynecology*, 98(5, Part 1), pp.861-6.
5. Coomarasamy, A., Honest, H., Papaioannou, S., Gee, H. and Khan, K. (2003). Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Women With Historical Risk Factors. *Obstetrics & Gynecology*, 101(6), pp.1319-32.
6. Tan, M., Koutoulas, L., Wright, D., Nicolaides, K. and Poon, L. (2017). Protocol for the prospective validation study: 'Screening programme for pre-eclampsia' (SPREE). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(2), pp.175-9.
7. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(1):126.e1-126.e13.
8. Gallo D, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides K. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(5):619.e1-619.e17.
9. O'Gorman N, Wright D, Poon L, Rolnik D, Syngelaki A, Wright A et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(6):751-5.
10. Rolnik D, O'Gorman N, Roberge S, Bujold E, Hyett J, Uzan S et al. Early screening and prevention of preterm pre-eclampsia with aspirin: time for clinical implementation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;50(5):551-6.
11. Duley, L. (2009). The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 33(3), pp.130-7.
12. National Institute for Health and Care Excellence (2013). Hypertension in pregnancy. NICE guideline (QS35). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs35/resources/hypertension-in-pregnancy-pdf-2098607923141> [Accessed 23 May 2018].
13. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):478-9.
14. Kwon et al. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003;13:317-24.



15. Murphy et al. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-76.
16. Namazy et al. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013;41:1082-90.
17. Schatz et al. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. Kaiser-Permanente Asthma and Pregnancy Study Group. *Chest* 1990;98:389-92.
18. Fitzsimons et al. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:349-53.
19. Schats et al. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:120-6.
20. Baarnes et al. Enrolment in an Asthma Management Program during Pregnancy and Adherence with Inhaled Corticosteroids: The 'Management of Asthma during Pregnancy' Program. *Respiration* 2016;92:9-15.
21. Källén et al. Asthma during pregnancy--a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000;16:167-71.
22. Francisco et al. Hidden high rate of preeclampsia in twin compared to singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:88-92.
23. Benkő et al. Revised competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54(5):617-24.
24. Bergeron et al. Prevention of preeclampsia with aspirin in multiple gestations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2016;33:605-10.
25. Arnold et al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. *J thromb Haemost JTH* 2013;11:169-76.
26. Platelet biology – UptoDate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/platelet-biology>
27. Garcia Rodriguez et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-9.
28. Day M. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
29. Jeong et al. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: A nationwide study. *Clin Infect Dis* 2020;27: c1aa1056. doi: 10.1093/cid/c1aa1056.
30. Rinott et al. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(9): 1259.e5-1259.e7.
31. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected "interim guidance 27 May 2020". WHO REFERENCE NUMBER: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
32. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. Available at: <https://www.ema.europa.eu/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>.



33. Sandler et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern med* 1991;115:165-72.
34. Patrono et al. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987;32:1-12.
35. Mene et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human hypertensive vascular disease. *Semin Nephrol* 1955;15:244-52.
36. Silviso et al. Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. *Ann Intern Med* 1979;91:517-20.
37. Larkai et al. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 197;82:1153-58.
38. Esomeprazol: nivel de riesgo para la lactancia. Available at: <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=esomep>
39. Anglin et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J gastroenterol* 2014;109:811-9.
40. Masclee et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014;147:784-792.e9
41. Sung et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann intern Med* 2010;152:1-9.



7. Annex 1: Factors de risc segons guies NICE

Segons la guia NICE d'Hipertensió durant la gestació, les dones que tenen un risc augmentat de preeclàmpsia són les que tenen un factor d'alt risc o més d'un factor de risc moderat.

Factors d'alt risc:

- Patologia hipertensiva a la gestació prèvia
- Hipertensió crònica
- Patologia renal crònica
- Patologia autoimmune (LES o SAFL)
- Diabetis mellitus I o II

Factors de risc moderat:

- Nuliparitat
- Edat materna ≥ 40 anys
- Període intergenèsic > 10 anys
- IMC ≥ 35 a la primera visita
- Gestació múltiple
- Història familiar de preeclàmpsia