

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Efecto de aspirina a dosis baja preconcepcional en embarazo, pérdida y parto

Sebastián Lavanderos Bunout
14 de diciembre de 2021

Ann Intern Med. 2021 May;174(5):595-601.



Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

The Effect of Preconception-Initiated Low-Dose Aspirin on Human Chorionic Gonadotropin–Detected Pregnancy, Pregnancy Loss, and Live Birth

Per Protocol Analysis of a Randomized Trial

Ashley I. Naimi, PhD; Neil J. Perkins, PhD; Lindsey A. Sjaarda, PhD; Sunni L. Mumford, PhD; Robert W. Platt, PhD; Robert M. Silver, MD; and Enrique F. Schisterman, PhD

Introducción

- Usamos aspirina en medicina perinatal para prevenir:
 - Preeclampsia en mujeres de alto riesgo.
 - Pérdidas gestacionales en mujeres con síndrome antifosfolípidos.
- En los trabajos donde se validaron estas indicaciones, la aspirina se daba > 12 sem.

Introducción

- EAGeR trial (Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction):
 - Diseñado para ver los efectos de aspirina en subfertilidad y pérdida gestacional temprana.
 - 1227 mujeres que intentaron embarazarse tras 1 – 2 pérdidas.
- Análisis por intención de tratar: 10% más de NV en grupo con aspirina a dosis baja (LDA) vs placebo, pero no estadísticamente significativo.
 - RR 0,98 – 1,22.
- Sin impacto en grupo de pérdida gestacional temprana.

Introducción

- Análisis 2darios: beneficios en embarazo bioquímico y por Eco, menor latencia a embarazo con pérdida reciente, aumento de embarazos y NV en mujeres con inflamación crónica.
- Hallazgos limitados por complicaciones de los análisis por intención de tratar: **no adherencia**.
 - Influenciado por síntomas comunes del embarazo:
 - Náuseas.
 - Sangrado.

Objetivo

- Estimar los efectos de LDA con análisis por protocolo.
 - EAGeR trial.
 - Embarazo detectado por HCG, NV y pérdidas.
 - Tiempo óptimo para inicio.

Metodología

- EAGeR: ECA aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.
- 4 centros universitarios de EE.UU.
- Criterios de inclusión:
 - Mujeres de 18 – 40 años.
 - Intentando embarazo activo.
 - Historia de 1 – 2 pérdidas.
 - Ciclos regulares 21 – 42 días en año anterior.
 - Sin historia de infertilidad.

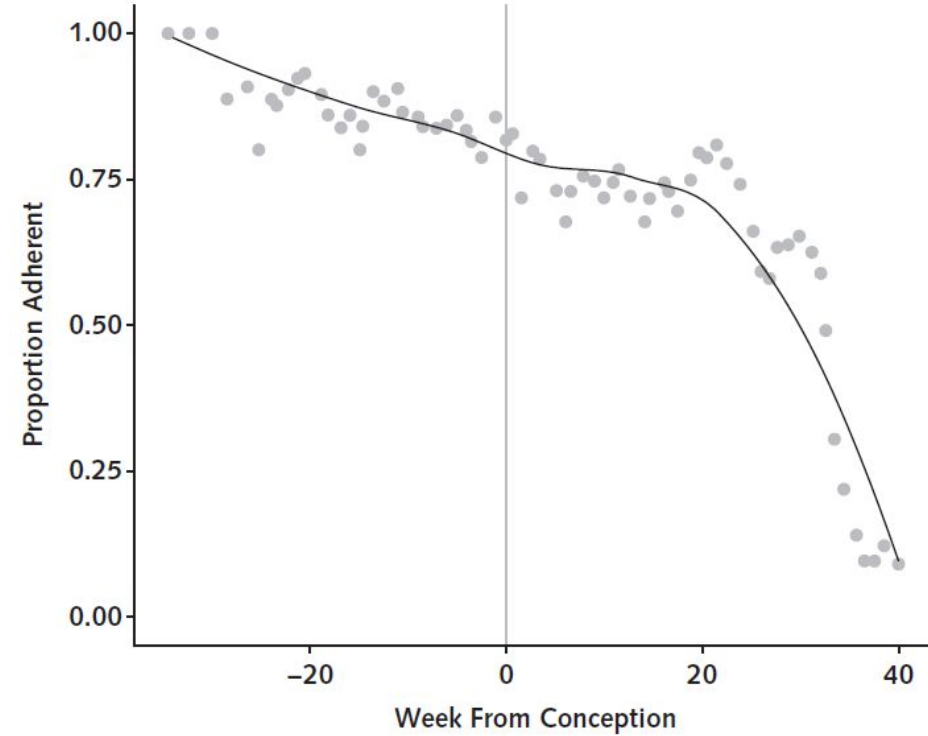
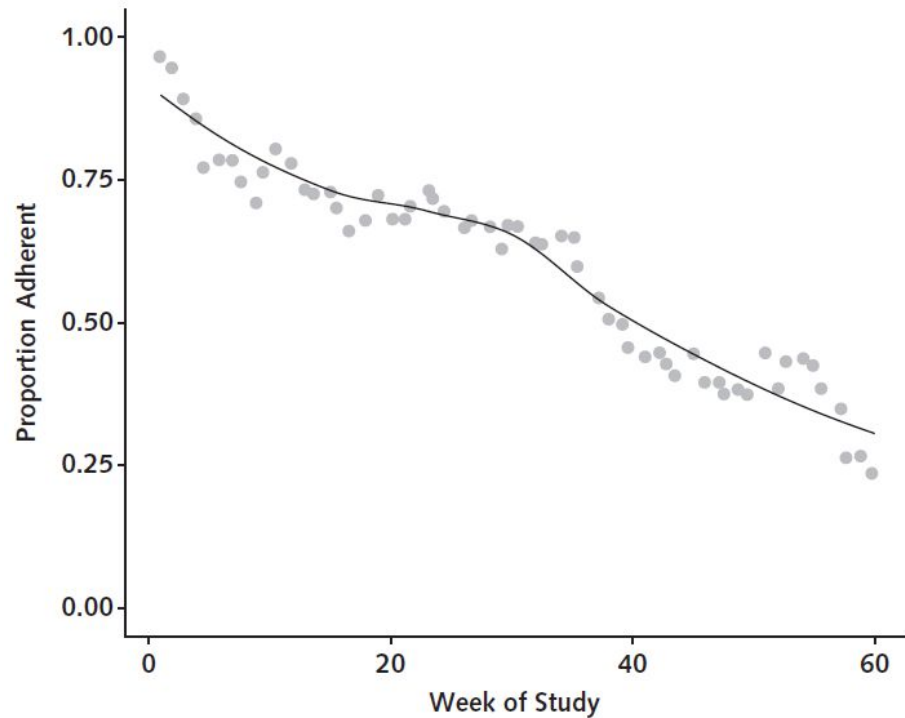
Metodología

- Intervención: Aspirina 81 mg o placebo VO.
 - Todas Ác. Fólico 0,4 mg / día VO.
- Resultado esperado: nacido vivo.
 - 2darios: Embarazo por HCG, pérdidas.
- Adherencia: semanal, al menos 5/7.
 - Peso de contenedores a intervalos regulares.

Análisis por protocolo “en tratamiento”

- Incluyen solo a los participantes que cumplieron el protocolo del ensayo.
- Sólo los que adhirieron al tratamiento y proveyeron datos suficientes para analizar los resultados buscados.

Resultados



Sin diferencia en adherencia entre grupos (LDA – placebo) 68 vs. 66%. $p = 0,130$.

Resultados



Table 1. Baseline Characteristics and Event Status, by Proportion of Adherent Person-Time, Among 1227 Women in the EAGeR Trial, 2006 to 2012*

Characteristic	Adherent Person-Time†		P Value‡
	<70% (n = 563)	≥70% (n = 664)	
Mean age (SD), y	28.4 (4.5)	29.2 (4.7)	0.002
Mean BMI (SD), kg/m ²	26.3 (6.4)	26.3 (6.7)	0.85
Assigned to LDA treatment	302 (52)	313 (48)	0.20
Original eligibility stratum§	228 (43)	320 (47)	0.171
At least high school education	473 (84)	584 (89)	0.030
<u>Married</u>	493 (89)	584 (96)	<0.001
Employed	419 (75)	500 (75)	0.89
<u>Non-Hispanic White</u>	525 (93)	636 (97)	0.011
Exercise (moderate or vigorous)	426 (73)	479 (75)	0.46
<u>Income (≥\$40 000)</u>	348 (63)	473 (72)	0.002
Alcohol (ever consumed)	197 (35)	211 (31)	0.21
<u>Tobacco (ever smoked)</u>	99 (16)	53 (7)	<0.001
Trial outcome			
Live birth	252 (48)	343 (55)	0.013
Pregnancy loss	100 (18)	89 (13)	0.033
No pregnancy	84 (15)	223 (34)	<0.001
Withdrawal	127 (22)	9 (1)	<0.001

54% adherente

Resultados



Table 3. Impact of the Selected Adherence Threshold on the Overall Adherence-Adjusted Effect Estimates Among 1227 Women in the EAGeR Trial, 2006 to 2012

Adherence Threshold	Observed Proportion of Women Adherent	RR (95% CI)		
		Live Birth	Pregnancy Loss	hCG-Detected Pregnancy
2 d/wk	0.74	1.12 (0.91-1.39)	0.89 (0.64-1.24)	1.06 (0.97-1.16)
3 d/wk	0.72	1.10 (0.89-1.36)	0.84 (0.62-1.14)	1.04 (0.93-1.17)
4 d/wk	0.70	1.28 (1.06-1.55)	0.71 (0.52-0.97)	1.09 (1.00-1.19)
5 d/wk	0.67	1.33 (1.08-1.64)	0.69 (0.50-0.95)	1.12 (1.02-1.23)
6 d/wk	0.63	1.30 (1.09-1.55)	0.71 (0.52-0.97)	1.10 (1.00-1.20)

Resultados



Table 2. ITT and Adherence-Adjusted Effects of LDA on hCG-Detected Pregnancy, Live Birth, and Pregnancy Loss Among 1227 Women in the EAGeR Trial, 2006 to 2012*

Contrast	Risk	RD (95% CI)	RR (95% CI)
ITT			
Assigned to placebo			
Live birth (reference)	0.48	-	-
Pregnancy loss (reference)	0.15	-	-
hCG-detected pregnancy (reference)	0.62	-	-
Assigned to LDA			
Live birth	0.50	3.51 (-2.13 to 9.21)	1.08 (0.94 to 1.19)
Pregnancy loss	0.16	0.74 (-3.09 to 4.68)	1.05 (0.74 to 1.29)
hCG-detected pregnancy	0.66	4.25 (-1.18 to 9.56)	1.07 (0.97 to 1.15)

Resultados

Table 2. ITT and Adherence-Adjusted Effects of LDA on hCG-Detected Pregnancy, Live Birth, and Pregnancy Loss Among 1227 Women in the EAGeR Trial, 2006 to 2012*

Contrast	Risk	RD (95% CI)	RR (95% CI)
Per protocol			
Placebo throughout study			
Live birth (reference)	0.43	-	-
Pregnancy loss (reference)	0.20	-	-
hCG-detected pregnancy (reference)	0.65	-	-
LDA throughout study			
Live birth	0.58	-14.50 (7.65 to 21.15)	1.33 (1.08 to 1.64)
Pregnancy loss	0.14	-6.10 (-12.00 to -0.20)	0.69 (0.50 to 0.95)
hCG-detected pregnancy	0.73	-17.80 (4.64 to 10.96)	1.12 (1.02 to 1.23)
LDA starting at 6 wk			
Live birth	0.49	5.90 (0.23 to 11.75)	1.14 (1.03 to 1.26)
Pregnancy loss	0.14	-5.95 (-12.93 to 1.03)	0.70 (0.47 to 1.04)
hCG-detected pregnancy	0.63	-1.40 (-5.34 to 2.54)	0.98 (0.92 to 1.04)
LDA starting at 8 wk			
Live birth	0.50	6.45 (1.34 to 11.56)	1.15 (0.83 to 1.59)
Pregnancy loss	0.14	-5.35 (-11.70 to 1.00)	0.73 (0.52 to 1.03)
hCG-detected pregnancy	0.66	-1.60 (-5.34 to 2.14)	1.00 (0.92 to 1.08)
LDA starting at 12 wk			
Live birth	0.47	3.85 (-1.92 to 9.62)	1.14 (0.83 to 1.57)
Pregnancy loss	0.18	-1.35 (-11.83 to 9.13)	0.84 (0.59 to 1.21)
hCG-detected pregnancy	0.66	1.60 (-3.12 to 6.32)	1.02 (0.92 to 1.13)
LDA starting at 20 wk			
Live birth	0.47	3.85 (-1.92 to 9.62)	1.09 (0.90 to 1.32)
Pregnancy loss	0.18	-1.35 (-11.83 to 9.13)	0.93 (0.65 to 1.33)
hCG-detected pregnancy	0.66	1.30 (-4.32 to 6.92)	1.02 (0.86 to 1.21)

Mayor efecto con uso preconcepcional.
Particularmente para pérdidas gestacionales.

Resultados

- Sangrado, náuseas o vómitos y embarazo por HCG: asociación a disminución en adherencia.
 - Sangrado RR 0,80 [0,76 – 0,83].
 - Náuseas o vómitos RR 0,84 [0,80 – 0,88].
 - Embarazo por HCG RR 0,60 [0,57 – 0,62].

Discusión

- Uso de LDA al menos 4 v / sem desde antes del embarazo hasta las 36 semanas se asocia a:
 - Más embarazos por HCG.
 - Menos pérdidas.
 - Aumento > 30% en NV.

Discusión



- Análisis por protocolo:
 - Ajusta no adherencia.
 - Toma en cuenta confundentes post aleatorización.
 - Sugiere efecto preventivo de LDA en pérdidas.

Discusión

- ECA reciente de 12.000 mujeres en 6 países: LDA vs. Placebo.
 - Menos PP.
 - Menos mortalidad perinatal.
 - Menos pérdidas fetales.
 - Menos HTA.

Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al; ASPIRIN Study Group. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:285-293.

Discusión

- Guías actuales: usar aspirina iniciando desde 12 a 28 sem para prevenir PE.
 - Insuficiente para prevenir pérdidas gestacionales.
 - Debe iniciarse previo al embarazo.

Discusión

- Concepto de dosis meseta y adherencia:
 - Para protección CV: AAS 40 – 100 mg / día VO usada a diario, día por medio y cada 3 días produjo efectos similares.
- 81 mg / día VO día por medio podría ser suficiente para mejorar resultados del embarazo y disminuir pérdidas fetales.
 - Podría ser útil para reducir efectos adversos: náuseas y sangrado.
 - Se definió adherencia semanal por lo que no se pudo evaluar este efecto.

Limitaciones

- Mujeres con alto nivel socioeconómico y educacional, limita generalización de resultados.
- Muy pocos casos de eventos adversos (PP, PE) para evaluar efecto en ellos.



Análisis de sensibilidad

- Mostraron que sólo en el peor de los casos cambiarían el curso de los resultados.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Gracias

Ann Intern Med. 2021 May;174(5):595-601.