

Instituto Salvadoreño del Seguro Social
Subdirección de salud
División de Regulación, Normalización y Vigilancia
Departamento de Normalización



Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo en el ISSS.

DICIEMBRE 2021



Autoridades

Autoridades que oficializan esta Guía de Práctica Clínica:



Dra. Mónica Guadalupe Ayala Guerrero
Directora General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social



Dr. Edwin Roberto Salmerón Hernández
Subdirector de Salud



Dr. José Adán Martínez Alvarenga
Jefe de la División de regulación, normalización y vigilancia



Dra. Silvia Guadalupe Mendoza de Ayala
Jefe del Departamento de Normalización



Coordinación General

- Dra. Silvia Guadalupe Mendoza de Ayala. Especialista en Medicina Interna y Epidemiología. Jefe de Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Responsable de la validación del contenido de la Guía de Práctica Clínica y gestión de su oficialización.

Autores

- Dr. Guillermo Alfredo García López. Especialista en Epidemiología y Salud Pública. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador.
- Dra. Miriam Yanira González Pineda
Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Materno Infantil Primero de Mayo del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador.
- Dr. Juan Carlos Núñez Portillo.
Especialista en Medicina Interna. Unidad Médica Atlacatl del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador.
- Dr. José Manuel Salinas Escalante. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Materno Infantil Primero de Mayo del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Coordinador Institucional de Ginecología.
- Dr. José Mauricio Vides Guerrero
Especialista en Medicina Materno Fetal. Hospital Materno Infantil Primero de Mayo del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador.



Evaluadores externos

Metodólogos expertos

- Dr. Luis Roberto Cerón Alas. Especialista en Medicina Interna. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodólogo, Especialista en VIH, Especialista en Evaluación de Tecnología Sanitaria.
- Lic. Moisés Nahún Díaz Amaya. Especialista en estadística. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodólogo.

Dr. Roberto Arturo Quijada Cartagena. Especialista en Economía de la Salud y Farmacoepidemiología. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodólogo

- Dra. Carmen María Salazar de Suárez. Especialista en Salud Pública y posgrado en Salud Ocupacional. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodóloga.

Equipo Técnico Clínico

- Guillermo José Valdés Flores. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Materno Infantil Primero de Mayo del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Coordinador Institucional de Ginecología.
- Juan José Guzmán Terán. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Departamento de Atención en Salud del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador.

Contenido

I.	Introducción.....	F
III.	Resumen de preguntas y recomendaciones.....	1
IV.	Declaración de intereses.....	4
V.	Alcance	5
a.	Población objetivo de la guía	5
b.	Usuarios de la guía	5
c.	Ámbito de aplicación	5
VI.	Objetivos.....	5
a.	Objetivo general.....	5
b.	Objetivos específicos	5
VII.	Metodología.....	6
a.	Interpretación de la evidencia y recomendaciones	6
b.	Búsqueda y selección de guías.....	7
c.	Estrategia de búsqueda, evaluación y selección de GPC	7
d.	Selección de preguntas y desenlaces.....	8
e.	Fuentes de financiamiento	8
f.	Elaboración de recomendaciones.....	8
VIII.	Aspectos importantes por considerar para el uso de esta guía	9
IX.	Definiciones y criterios diagnósticos de los trastornos hipertensivos del embarazo....	11
XI.	Recomendaciones.....	14
	Pregunta 1. ¿Debería usarse antioxidantes o suplementos de calcio o vitamina D versus placebo para prevenir trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo?.....	14
	Pregunta 2. ¿Se recomienda una dieta con bajo consumo de sal comparado a una dieta tradicional (normal) para la prevención de trastornos hipertensivos durante el embarazo?	20
	Pregunta 3. ¿en pacientes con factores de riesgo, está recomendado el uso de ácido acetilsalicílico, comparado con su no utilización para la prevención de preeclampsia con signos de gravedad?	24
	Pregunta 4. ¿Debería usarse la relación proteína/ creatinina en una muestra de orina al azar versus proteína en orina de 24 horas como tamizaje para la detección de proteinuria en mujeres con sospecha de trastornos hipertensivos del embarazo?	31

Pregunta 5. ¿En pacientes con preeclampsia sin signos de gravedad y con edad gestacional mayor de 37 semanas, esta recomendado la finalización del embarazo versus el manejo expectante?	35
Pregunta 6. ¿Debería usarse el manejo expectante versus conducta intervencionista en pacientes con embarazo igual o mayor a 26 semanas y menor de 34 semanas, con diagnóstico de PE con signos de gravedad?	42
Pregunta 7. ¿En pacientes con preeclampsia y con edad gestacional menor de 37 semanas, y con PAS > de 140 – 159 mmHg y PAD de 90 – 109 mmHg, está recomendado el inicio de terapia antihipertensiva?	47
Pregunta 8. ¿Cuáles son los antihipertensivos de primera línea para el manejo de crisis hipertensivas en pacientes con preeclampsia?	57
Pregunta 9. ¿Cuáles son los fármacos de primera línea recomendados para la prevención de la eclampsia?	62
Pregunta 10. ¿En pacientes con Síndrome de HELLP, está recomendado el uso de corticoesteroides para reducir la mortalidad materna?	65
Pregunta 11. ¿Cuáles son los antihipertensivos indicados para la hipertensión inducida por el embarazo durante el periodo postnatal (42 días)?	70
X. Anexos	76
XI. Bibliografía:.....	94



I. Introducción

Los trastornos hipertensivos en el embarazo afectan aproximadamente al 8% a 10% de todas las mujeres embarazadas y pueden estar asociados a complicaciones importantes para las madres y sus hijos. (1) La preeclampsia es un síndrome inflamatorio multisistémico, de etiología desconocida, que es usualmente progresivo. En Estados Unidos, la preeclampsia es uno de los problemas de salud más serios que afecta a mujeres embarazadas en un 4% de embarazos, siendo responsable de un 6% de partos pretérmino y de un 19% de partos pretérmino, indicados por médicos. (2)

Los trastornos hipertensivos del embarazo pueden aparecer desde antes del embarazo o pueden ser diagnosticados durante las primeras 20 semanas de gestación, lo que se conoce como hipertensión crónica; también puede aparecer hipertensión por primera vez durante la segunda mitad del embarazo, conocida como hipertensión gestacional; o puede aparecer en este mismo período, hipertensión de primera vez acompañada de involucramiento multiorgánico, conocido como preeclampsia. En la actualidad, la mortalidad materna por preeclampsia es menos de 1 mujer por cada millón de mujeres que dan a luz; sin embargo, la hipertensión durante el embarazo continúa ocasionando una morbilidad materna y perinatal sustancial, así como muertes intrauterinas (óbito fetal) y neonatales. Además, existe un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular a futuro, en mujeres que presentan hipertensión durante el embarazo. (1)

En el ISSS, los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población que atiende. En el año 2019 de acuerdo con datos epidemiológicos de Hospital Materno Infantil Primero de Mayo (hospital de referencia nacional en el ISSS), se reportó 880 egresos hospitalarios relacionados a patología hipertensiva del embarazo, constituyéndose en una de las principales causas de ingreso por patología materna.

Por lo anterior en la presente guía de práctica clínica se busca brindar al personal de salud la orientación clínica basada en evidencia que les permita la toma de decisiones informadas para contribuir a mejorar la calidad de atención de la mujer embarazada en riesgo y con patología hipertensiva del embarazo.

II. Abreviaturas

ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (por sus siglas en inglés)

ALT: Alanina transaminasa

AST: Aspartato amino transaminasa

CORT: Corticoesteroides

Curva SROC: Curva Resumida de Características Operativas del Receptor (por sus siglas en inglés)

DA: Datos agregados

DASH: Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión (por sus siglas en inglés)

DIP: Datos individuales de los participantes

DM: Diferencia Media

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EDG: Equipo Desarrollador de Guías de Práctica Clínica

GC: Grupo Coordinador

GPC: Guía de Práctica Clínica

GRADE: Calificación de las recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación (por sus siglas en inglés)

HG: Hipertensión gestacional

I²: Inconsistencia o Heterogeneidad

IC: Intervalo de confianza

ISSS: Instituto Salvadoreño del Seguro Social

HTA: Hipertensión arterial

HELLP: Síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento de plaquetas bajas

HPP: Hemorragia posparto

HYPITAT-I: Ensayo de intervención en hipertensión y preeclampsia a corto plazo-I (por sus siglas en inglés)

LDH: Lactato Deshidrogenasa

LR: Likelihood ratio (razón o índice de verosimilitud)

MA: Metaanálisis

NA: No aplica

NICE: Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (por sus siglas en inglés)

NNT: Número necesario para tratar

OR: Odds ratio

ORD: Odds ratio de diagnóstico

PA: Presión arterial

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión Arterial Media

PE: Preeclampsia

PEG: Pequeños para la edad gestacional

PRES: Síndrome de encefalopatía posterior reversible (por sus siglas en ingles)

RR: Riesgo relativo

RS: Revisión Sistemática

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria

THE: Trastorno hipertensivo del embarazo

THIE: Hipertensión inducida por el embarazo

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

USPSTF: Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (por sus siglas en inglés)



III. Resumen de preguntas y recomendaciones

Pregunta 1. ¿Debería usarse antioxidantes o suplementos de calcio o vitamina D versus placebo para prevenir trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo?

Recomendación sobre el uso de antioxidantes.

Se recomienda no indicar antioxidantes a mujeres embarazadas para la prevención de preeclampsia y otros trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra

Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕⊖

Recomendación sobre el uso de calcio

Se sugiere la indicación de suplementos de calcio en dosis altas (1.5 gr – 2 gr diarios) a las embarazadas en riesgo de preeclampsia y otros trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

Recomendación sobre el uso de vitamina D

Se recomienda la suplementación de vitamina D, 400 UI vía oral, para la prevención de trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Pregunta 2. ¿Se recomienda una dieta con bajo consumo de sal comparado a una dieta tradicional (normal) para la prevención de trastornos hipertensivos durante el embarazo?

Recomendación: No se recomienda una dieta con bajo consumo en sal para la prevención de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Fuerza de la recomendación: Condicional en contra.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

Pregunta 3. ¿En pacientes con factores de riesgo, está recomendado el uso de ácido acetilsalicílico, comparado con su no utilización para la prevención de preeclampsia con signos de gravedad?

Recomendación: se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico para prevenir la preeclampsia con signos de gravedad en mujeres embarazadas con alto riesgo de preeclampsia o con factores de riesgo moderado.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 4. ¿Debería usarse la relación proteína/ creatinina en una muestra de orina al azar versus proteína en orina de 24 horas como tamizaje para la detección de proteinuria en mujeres con sospecha de trastornos hipertensivos del embarazo?

Recomendación: Se recomienda la relación proteína/creatinina en una muestra de orina al azar como prueba de tamizaje para la detección de proteinuria en mujeres con sospecha de trastornos hipertensivos del embarazo.

Fuerza de recomendación: Condicional a favor.

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

Pregunta 5. ¿En pacientes embarazadas con preeclampsia sin signos de gravedad y con edad gestacional > 34 y < 37 semanas, esta recomendado la finalización del embarazo versus el manejo expectante?

Recomendación: En pacientes con preeclampsia sin signos de gravedad con edad gestacional > 34 y < 37 semanas de gestación, no se recomienda la finalización del embarazo, ya que se asocia con aumento de eventos adversos en el neonato.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕⊖

Pregunta 6. ¿Debería usarse el manejo expectante versus conducta intervencionista en pacientes con embarazo igual o mayor a 26 semanas y menor de 34 semanas, con diagnóstico de PE con signos de gravedad?

Recomendación: Se sugiere la conducta expectante en las embarazadas mayor a ≥ 26 y ≤ 34 semanas con diagnóstico de preeclampsia con signos de gravedad en presencia de feto viable, ausencia de sufrimiento fetal, hipertensión materna no controlada y aumento de disfunción orgánica.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Pregunta 7. ¿En pacientes con preeclampsia y con edad gestacional menor de 37 semanas, y con PAS > de 140 – 159 mmHg y PAD de 90 – 109 mmHg, está recomendado el inicio de terapia antihipertensiva?

Recomendación: en pacientes embarazadas y con edad gestacional menor de 37 semanas y con PAS > 140 – 159 mmHg y PAD > 90 – 99 mmHg, se recomienda inicio de tratamiento farmacológico antihipertensivo, ya que reduce el riesgo de hipertensión grave.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Pregunta 8. ¿Cuáles son los antihipertensivos de primera línea para el manejo de crisis hipertensivas en pacientes con preeclampsia?

Recomendación: En pacientes con preeclampsia y crisis hipertensiva se recomienda ofrecer hidralazina o labetalol o nifedipina para el control de la presión arterial.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Pregunta 9. ¿Cuáles son los fármacos de primera línea recomendados para la prevención de la eclampsia?

Recomendación

Se recomienda la indicación de sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia en las mujeres con preeclampsia.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 10. ¿En pacientes con Síndrome de HELLP, está recomendado el uso de corticoesteroides para reducir la mortalidad materna?

Recomendación: No se recomienda el uso de corticoesteroides en el Síndrome de HELLP, para reducir la mortalidad materna.

Fuerza de la recomendación: Condicional en contra

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

Pregunta 11. ¿Cuáles son los antihipertensivos indicados para la hipertensión inducida por el embarazo durante el periodo postnatal (42 días)?

Recomendación:

Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, de bloqueadores de canales de calcio (nifedipina / amlodipino) o vasodilatadores (hidralazina) o beta bloqueadores (labetalol) o diuréticos (furosemida) para tratar la hipertensión inducida por el embarazo en el periodo postnatal.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

IV. Declaración de intereses

Con el fin de garantizar la transparencia en el proceso de elaboración de este documento, todos los participantes en el desarrollo de esta Guía de Práctica Clínica (GPC), presentaron su declaración de conflictos de interés, el cual fue analizado y evaluado por un comité conformado para tal fin (Comité Evaluador de Conflictos de Interés). Este comité emite una calificación, determinando si lo declarado corresponde a conflictos de interés leves, importante o ausentes. Según esta valoración, se establece el grado de participación de los actores involucrados en la guía, de la siguiente manera:

Ausencia de conflictos de interés: se permite su participación en todas las actividades del desarrollo de la GPC para las cuales aplique o sea convocado/a.

Conflicto de interés leve: se limita su participación a las actividades para las cuales no existe ningún conflicto de interés, no involucrándose en las que sí lo presentan.

Conflicto de interés importante: se excluye su participación en todo el proceso de desarrollo y validación de la GPC.

Resultado de la evaluación de la declaración de conflictos de interés de la presente GPC: Ausencia de conflictos de interés.

Todos los participantes declaran no tener conflictos de interés con respecto al contenido de la presente GPC. Esta documentación se encuentra resguardada en el Departamento de Normalización.

V. Alcance

a. Población objetivo de la guía

Mujeres embarazadas con riesgo o diagnóstico de trastornos hipertensivos del embarazo, con edad mayor o igual a 18 años, que reciben atención preventiva y terapéutica ambulatoria en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS).

b. Usuarios de la guía

Esta GPC tiene por objetivo orientar a los responsables de la prestación de servicios de salud del ISSS, en la prevención, diagnóstico y tratamiento de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Las recomendaciones que se brindan en este documento no son de aplicación obligatoria, sin embargo, reúnen la evidencia científica que justifican su utilización.

En la práctica, la aplicación de cada una de las recomendaciones debe sustentarse y acompañarse del conocimiento y experiencia clínica del personal médico tratante. Cuando dicho profesional considere que no es posible aplicar las recomendaciones incluidas en esta GPC, debe dejarse la evidencia correspondiente en los registros clínicos de los pacientes a través de la información escrita que permita conocer en qué se fundamentan la no aplicación de éstas.

Esta GPC puede ser aplicada en ambientes de servicios de salud externos al ISSS, siendo completa responsabilidad del usuario o entidad externa, los resultados de la implementación de una o más recomendaciones incluidas en el presente documento.

c. Ámbito de aplicación

Centros de atención que brindan servicios de salud de tipo ambulatorio u hospitalario en el ISSS.

VI. Objetivos

a. Objetivo general

Brindar recomendaciones clínicas orientadas a la prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo en las derechohabientes atendidas en la red de servicios del ISSS.

b. Objetivos específicos

1. Brindar al personal de salud la evidencia clínica basada en evidencia científica sobre las medidas efectivas en el manejo de la mujer embarazada con sospecha o diagnóstico de trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.
2. Estandarizar las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

- Unificar criterios para la toma de decisiones asociadas al abordaje de los derechohabientes en riesgo.

VII. Metodología

Para el desarrollo de este documento se realizó un proceso estandarizado para el valúo de calidad y selección de las GPC adaptables para el contexto de El Salvador por el método AGREE II para lo cual fue seleccionada la guía Hypertension in pregnancy: diagnosis and management la cual obtuvo un puntaje promedio de 91%. (1)

Durante el proceso se seleccionaron y reformularon preguntas que permitieran dar respuesta de forma ajustada a las necesidades del contexto local. Todo esto con el acompañamiento del grupo de expertos vinculado al desarrollo de la GPC.

Para el desarrollo de esta guía de práctica clínica se utilizó el proceso metodológico sugerido por GRADE “Gradación, Valúo, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones” (GRADE por sus siglas en inglés). Además, para evaluar la evidencia que respondieron a las preguntas seleccionadas también se hizo uso de la metodología GRADE, la cual es una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones en el contexto de desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o evaluación de tecnologías sanitarias. (3)

a. Interpretación de la evidencia y recomendaciones

En la tabla 1, se presenta la clasificación GRADE para el nivel de certeza (o calidad) de la evidencia aplicado a las recomendaciones de esta GPC:

Tabla 1. Certeza de evidencia y características – sistema GRADE.

Juicio	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕⊕⊕⊖	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕⊕⊖⊖	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy Baja ⊕⊖⊖⊖	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Fuente: Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas ISBN: 978-92-75-32016-7.

Cuando no se disponga de estudios cuya certeza de evidencia pueda ser evaluada mediante la herramienta GRADE, se hará uso del **consenso de expertos**, el cual se fundamenta sobre la base de publicaciones científicas.

También, por medio de GRADE, se propone la calificación de la fuerza de cada una de las recomendaciones:

Tabla 2. Fuerza de recomendación– sistema GRADE

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables: se recomienda hacerlo
Condicional a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables: se sugiere hacerlo
Condicional en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables: se sugiere no hacerlo
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables: se recomienda no hacerlo

Fuente: Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas ISBN: 978-92-75-32016-7.

Cuando se haga uso del consenso de expertos no aplica la fuerza de recomendación.

b. Búsqueda y selección de guías

Se diseñó una estrategia de búsqueda de información para la “prevención, diagnóstico y tratamiento de trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo”. Posteriormente, por medio de componentes de pregunta de investigación (PICO) se establecieron los criterios de búsqueda, Tabla 3.

Otros criterios de búsqueda fueron: publicación no superior a 5 años, idioma español o inglés, guías de práctica clínica y que su desarrollo haya sido incluyendo la metodología GRADE.

Tabla 3. Componentes de pregunta de investigación.

Problema	Trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo
Intervención	Ninguna
Comparador	Ninguna
Desenlace (Outcome)	Diagnóstico, pruebas, evaluación, tratamiento, tratamiento farmacológico, prevención, medidas preventivas.

Fuente: elaboración propia a partir de formato de pregunta PICO.

*Nota: La información antes mencionada, pudo haber variado, ya sea extendiéndose o limitándose de acuerdo con los diferentes criterios adicionales aplicados, el tipo de idioma utilizado para la búsqueda, fuentes de información consultadas u otros aspectos identificados al momento de la búsqueda; aunque en general, siempre fueron respetados.

c. Estrategia de búsqueda, evaluación y selección de GPC

Para la identificación de posibles GPC para ser adaptados se realizó búsqueda en diferentes sitios en internet, entre estos: Pubmed, WHO-Iris, WHO-HINARI, Trip Database y el repositorio de GIN-Network.

Modelo de una las estrategias de búsqueda aplicadas en Pubmed, obteniendo un total de 21 resultados:

((“Hypertension, Pregnancy-Induced”[mesh] OR Hypertension, Pregnancy-Induced[tiab] OR Hypertension, Pregnancy Induced[tiab] OR Pregnancy-Induced Hypertension[tiab] OR Pregnancy Induced Hypertension[tiab] OR Hypertensions, Pregnancy Induced[tiab] OR Induced Hypertension, Pregnancy[tiab] OR Induced Hypertensions, Pregnancy[tiab] OR Gestational Hypertension[tiab] OR Hypertension, Gestational[tiab] OR Transient Hypertension, Pregnancy[tiab] OR Hypertension, Pregnancy Transient[tiab] OR Pregnancy Transient Hypertension[tiab])) AND (“Therapeutics”[mesh] OR Therapeutics[tiab] OR Therapeutic[tiab] OR Therapy[tiab] OR Therapies[tiab] OR Treatment[tiab] OR Treatments[tiab] OR “Disease Management”[mesh] OR Disease Managements[tiab] Management, Disease[tiab] Managements, Disease[tiab] OR “prevention and control”[mesh] OR prevention and control[tiab] OR prophylaxis[tiab] OR preventive therapy[tiab] OR prevention and control[tiab] OR preventive measures[tiab] OR prevention[tiab] OR control[tiab] OR “Diagnosis”[mesh] OR Diagnosis[tiab] OR Diagnoses[tiab] OR Diagnose[tiab] OR Diagnoses and Examinations[tiab] OR Examinations and Diagnoses[tiab] OR Postmortem Diagnosis[tiab] OR Diagnoses, Postmortem[tiab] OR Diagnosis, Postmortem[tiab] OR Postmortem Diagnoses[tiab] OR Antemortem Diagnosis[tiab] OR Antemortem Diagnoses[tiab] OR Diagnoses, Antemortem[tiab] OR Diagnosis, Antemortem[tiab])

Finalmente se seleccionó la guía Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (1).

Una vez identificadas y seleccionadas las GPC bajo la estrategia de búsqueda definida, se procedió a evaluar su calidad en cuanto al cumplimiento de los requisitos de reporte por medio del instrumento de evaluación de AGREE II (4). Cuatro evaluadores aplicaron el instrumento antes mencionado obteniendo 91% como resultados (promedio).

Se estableció que aquellas GPC que tuvieran un puntaje igual o mayor al 70% en promedio, a partir de las evaluaciones hechas por medio del instrumento AGREE II, serían las consideradas como susceptibles para proceder con su adaptación.

d. Selección de preguntas y desenlaces

Para la selección de preguntas y desenlaces clínicamente relevantes, se realizó un proceso de validación entre el GC de GPC y expertos clínicos en el tema de interés, estableciéndose finalmente un total de 14 preguntas. De este número de preguntas seleccionadas, después de la evaluación de evidencia, algunas fueron unificadas, obteniéndose finalmente un total de 11 preguntas clínicas.

e. Fuentes de financiamiento

Todo el proceso de elaboración de este documento se desarrolló con fondos propios del ISSS.

f. Elaboración de recomendaciones

Para elaborar cada recomendación, se incluyen las tablas de evidencia con la evaluación de los desenlaces individuales utilizados.

Para la mayoría de las recomendaciones proporcionadas en esta GPC, se incluyen “puntos de buena práctica”. Definiéndose estos últimos como las acciones o sugerencias específicas que favorecen la mejor aplicación de la recomendación.

En la sección “preguntas clínicas” y su correspondiente recomendación, se incluye un resumen de la evidencia analizada, discusión sostenida en los procesos varios de validación y evaluación del contenido, así como también información obtenida de fuentes bibliográficas que se consideraron como relevantes para dar soporte a la recomendación.

VIII. Aspectos importantes por considerar para el uso de esta guía

Es muy importante brindar a toda mujer embarazada, la consejería apropiada para identificar oportunamente síntomas de preeclampsia y consultar inmediatamente al médico.

Los síntomas de preeclampsia pueden aparecer de manera repentina e incluyen:

1. Cefalea severa
2. Alteraciones visuales como visión borrosa o acufenos visuales
3. Dolor intenso bajo las costillas
4. Vómitos
5. Edema facial
6. Edema de manos o pies

Además, dentro de la consejería que se brinde a mujeres embarazadas con trastornos hipertensivos del embarazo, es importante hacer énfasis en el manejo del peso corporal, el ejercicio físico y mantener una alimentación saludable. Y en el posparto, se sugiere brindar consejería a quienes presentaron trastornos hipertensivos en el embarazo, hablándoles sobre el riesgo de recurrencia de estos trastornos en embarazos futuros, riesgo que aproximadamente se da en 1 de cada 5 mujeres, y que así mismo, se asocia con un riesgo elevado de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en su vida futura. (1)

Factores de riesgo de hipertensión gestacional

En mujeres con hipertensión gestacional se debe tomar en cuenta los siguientes factores de riesgo que, al presentarse, necesitan mayor evaluación y seguimiento (1,5):

1. Nuliparidad
2. Intervalo entre embarazos mayor de 10 años
3. Historia familiar de preeclampsia
4. Embarazo múltiple
5. Edad gestacional en que inicia la hipertensión
6. Historia previa de preeclampsia o hipertensión gestacional
7. Enfermedad vascular preexistente
8. Enfermedad renal preexistente
9. Diabetes pregestacional
10. Diabetes gestacional

11. Trombofilia
12. Lupus eritematoso sistémico
13. Índice de masa corporal antes del embarazo superior a 30
14. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
15. Edad materna de 35 años o más
16. Tecnología de reproducción asistida
17. Apnea obstructiva del sueño

Las mujeres con historia de preeclampsia en embarazos anteriores, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, y antecedentes de hipertensión crónica, presentan mayor riesgo de presentar preeclampsia. Otros factores de riesgo son la concepción por medio de tecnología reproductiva asistida y enfermedades autoinmunes; además, localidades en donde existen problemas de inequidad, principalmente en salud, aumentan los índices de preeclampsia. (2)

Los factores de riesgo de preeclampsia pueden ser identificados a partir de la historia médica, examen clínico, exámenes de laboratorio e imagenología. La mayoría de las pacientes embarazadas con riesgo de preeclampsia, se identifican a través de la historia clínica e incluso, existen modelos predictivos que combinan estos factores de riesgo para identificar el riesgo de preeclampsia, como bio-marcadores séricos, ultrasonografía Doppler de la arteria uterina, historia clínica y diversos tipos de mediciones. Sin embargo, existe evidencia limitada para demostrar que estos modelos predictivos tienen la precisión suficiente para su uso clínico. (2)

En cuanto a la periodicidad de los controles médicos de estas pacientes, la guía del NICE, sugieren programar citas adicionales a los controles prenatales de rutina, dependiendo de las necesidades individuales materno-infantiles; las cuales pueden ser semanales, si la presión arterial no está bien controlada; o citas cada 2 a 4 semanas si la presión arterial está bien controlada. Es importante ofrecer, a las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo, referencia a un médico especialista para evaluar los riesgos y definir el mejor tratamiento para cada caso. (1)

En cada cita de control prenatal, el médico debe realizar una evaluación clínica completa en toda mujer con preeclampsia y, ofrecer hospitalización para realizar estudios si existe preocupación por el bienestar materno-fetal, por ejemplo: presión arterial sistólica mantenida igual o mayor de 160 mmHg, preocupación por exámenes anormales bioquímicos o hematológicos maternos, como una nueva y persistente elevación de la creatinina (≥ 90 micromol/Lt, ≥ 1 mg/100 ml), elevación de la alanino transaminasa (más de 70 IU/Lt o el doble del valor superior normal), caída en el conteo plaquetario (debajo de 150 000 /microlitro), signos de eclampsia inminente o de edema pulmonar inminente, otros signos de pre eclampsia severa, sospecha de compromiso fetal, cualquier otro signo clínico que cause preocupación. (1)

En cuanto al monitoreo de las pacientes con preeclampsia con hipertensión leve o moderada, o mujeres que egresan de la unidad de cuidados intensivos, es importante revisar a las 48 a 72

horas después, el conteo plaquetario, transaminasas y creatinina sérica. Si los resultados de estas pruebas son anormales, deben repetirse periódicamente hasta verificar que se normalicen. Así mismo, se sugiere realizar una prueba de orina con tiras reactivas, 6 a 8 semanas después del parto. A las mujeres que presentaron preeclampsia y que se mantienen con proteinuria (1+ o más) a las 6 a 8 semanas del post parto, se sugiere referir con el especialista, 3 meses después del parto, para realizar evaluación de la función renal. (1)

IX. Definiciones y criterios diagnósticos de los trastornos hipertensivos del embarazo.

Hipertensión:

Presión arterial sistólica mayor o igual que 140 mmHg, o mayor o igual que 90 mmHg. (1)

Hipertensión arterial crónica:

Hipertensión que ya está presente desde el momento de la consulta de inscripción prenatal o previa a las 20 semanas de gestación, o cuando la mujer ya está tomando medicamentos antihipertensivos desde antes de su primera consulta de atención materna. Puede ser de etiología primaria o secundaria. (1)

Hipertensión arterial severa:

Presión arterial sistólica arriba de 160 mmHg o diastólica arriba de 110 mmHg. (1)

Hipertensión gestacional:

Hipertensión de primera vez que se presenta después de las 20 semanas de gestación sin presentar proteinuria significativa. (1)

La hipertensión gestacional se define como una presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o una presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más, o ambas, en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de las 20 semanas de gestación, en una mujer con una presión arterial previamente normal. La hipertensión gestacional se considera grave cuando el nivel sistólico alcanza los 160 mm Hg o el nivel diastólico alcanza los 110 mm Hg, o ambos. En ocasiones, especialmente cuando se enfrenta a una hipertensión grave, el diagnóstico puede necesitar ser confirmado en un intervalo menor (minutos) de 4 horas para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna. La hipertensión gestacional ocurre cuando se desarrolla hipertensión sin proteinuria o características graves después de las 20 semanas de gestación y los niveles de presión arterial vuelven a la normalidad en el período posparto. (5)

Eclampsia:

Es una condición convulsiva asociada a preeclampsia. (1)

Preeclampsia:

Aparición de hipertensión de primera vez (sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg tomada en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia) después de 20 semanas de gestación. (1,5)

Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más. (La hipertensión grave se puede confirmar en un intervalo corto (minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna). (5)

Con la presencia de 1 o más de las siguientes condiciones de primera vez:

- Proteinuria definida como una recolección de orina en 24 horas que contiene más de 300 mg de proteínas, una prueba única de relación de proteína/creatinina de 0.3 o más, o una prueba de tira reactiva de 2+ (si no se tiene disponible otro método cuantitativo). (4)

O en ausencia de proteinuria, hipertensión de primera vez con cualquiera de los siguientes de nueva aparición:

- a. Insuficiencia renal (Creatinina ≥ 90 micromol/Lt, ≥ 1.02 mg/100 ml).
- b. Compromiso hepático (transaminasas elevadas arriba de 40 UI/Lt con o sin dolor epigástrico o del cuadrante superior derecho).
- c. Complicaciones neurológicas como eclampsia, alteración del estado mental, ceguera, accidente cerebrovascular, clonos, cefalea severa o escotomas visuales persistentes).
- d. Complicaciones hematológicas como trombocitopenia (conteo plaquetario menor de 150 000/microlitro, coagulación intravascular diseminada o hemólisis).
- e. Disfunción uteroplacentaria definida como restricción del crecimiento fetal, doppler con alteración de la flujometría de la arteria umbilical, o muerte fetal intrauterina (óbito fetal). (1)

Preeclampsia con características graves (5)

- a. Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más, o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia (a menos que se inicie la terapia antihipertensiva antes de este tiempo).
- b. Trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de $100\ 000 \times 10^9 / L$).
- c. Deterioro de la función hepática que no se explica por diagnósticos alternativos y según lo indicado por concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (a más del doble del límite superior de concentraciones normales), o por dolor severo persistente en el cuadrante superior derecho o epigástrico que no responde a los medicamentos.
- d. Insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica superior a 1.1 mg / dL o duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal).
- e. Edema pulmonar.
- f. Cefalea de inicio reciente que no responde a la medicación y no se explica por diagnósticos alternativos.
- g. Alteraciones visuales.

La GPC, Hypertension in pregnancy: diagnosis and management del NICE, también define a la Preeclampsia con hipertensión severa como aquella que no responde a tratamiento o que está asociada a cefalea severa continua o recurrente, escotomas visuales, náuseas o vómitos, dolor epigástrico, oliguria e hipertensión severa; así como un deterioro progresivo de pruebas sanguíneas de laboratorio como elevación de la creatinina o de las transaminasas o disminución del conteo plaquetario, o falla en el crecimiento fetal o hallazgos anormales en el Doppler. (1)

Síndrome HELLP:

La presentación clínica del síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas (HELLP) es una de las formas más graves de preeclampsia porque se ha asociado con mayores tasas de morbilidad y mortalidad materna. Aunque se han propuesto diferentes puntos de referencia de diagnóstico, muchos médicos utilizan los siguientes criterios para hacer el diagnóstico: lactato deshidrogenasa (LDH) elevada a 600 UI / L o más, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) elevado más del doble del límite superior de lo normal, y las plaquetas cuentan menos de $100\,000 \times 10^9 / L$. Aunque el síndrome HELLP es principalmente una afección del tercer trimestre, en el 30% de los casos se expresa por primera vez o progresa en el posparto. Además, el síndrome HELLP puede tener un inicio insidioso y atípico, con hasta un 15% de los pacientes sin hipertensión o proteinuria. En el síndrome de HELLP, los principales síntomas de presentación son dolor en el cuadrante superior derecho y malestar generalizado hasta en el 90% de los casos y náuseas y vómitos en el 50% de los casos. (5)

XI. Recomendaciones

Pregunta 1. ¿Debería usarse antioxidantes o suplementos de calcio o vitamina D versus placebo para prevenir trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo?

Recomendación sobre el uso de antioxidantes.

Se recomienda no indicar antioxidantes a mujeres embarazadas para la prevención de preeclampsia y otros trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra

Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕⊖

Resumen de la evidencia

Un metaanálisis planteó como objetivo determinar si las terapias antioxidantes orales, de varios tipos y dosis, son capaces de prevenir o tratar a las mujeres con preeclampsia. En el grupo de intervención se incluyó a 10 895 participantes mientras que el grupo de comparación incluyó a 10 940 para un total de 21 925 participantes (6). Los antioxidantes evaluados fueron vitaminas C, E, resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) el cual pertenece al grupo de los polifenoles estilbenoides, como ingrediente alimentario natural, sobre el cual numerosos estudios han demostrado que posee un potencial antioxidante muy alto (7). También la L-arginina que es un aminoácido nutricionalmente esencial en el embarazo y un precursor inmediato del óxido nítrico. Durante el embarazo, el crecimiento placentario y embrionario aumenta la demanda de L-arginina, que puede superar la síntesis endógena de L-arginina a partir de L-citrulina, lo que requiere una mayor ingesta dietética (8).

La etiología de la preeclampsia (PE) no se comprende completamente. El estrés oxidativo, implica el desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS) y la defensa antioxidante (enzimática y no enzimática), a favor de los oxidantes, lo que lleva a una interrupción de la señalización y control redox y / o daño molecular, esta situación se encuentra entre los mecanismos propuestos para explicar la patogénesis de la PE. La producción exacerbada de RONS ocurre debido a anomalías placentarias y la consiguiente deficiencia en el rendimiento del sistema de defensa (9).

Estos eventos generan diferentes mediadores que contribuyen a mantener el proceso inflamatorio y, por lo tanto, aumentan la expresión de los síntomas clínicos de la enfermedad. En este contexto, la cura solo es posible con el parto, es decir, con la eliminación de la placenta. La terapia antioxidante ha demostrado efectos beneficiosos en el tratamiento de diversas enfermedades basadas en el estrés oxidativo y la inflamación, como la hipertensión, las enfermedades inflamatorias intestinales y la enfermedad renal crónica. Por lo tanto, dado que se había planteado un papel efectivo de la terapia antioxidante en estas situaciones aisladas, sin embargo la evidencia señala que los antioxidantes no previenen la preeclampsia (6).

En un metaanálisis sobre estudios de prevención y tratamiento, realizados por separado, obtuvieron como resultado primario la incidencia de preeclampsia en los ensayos de

prevención y de muerte perinatal en los ensayos de tratamiento. Veintinueve estudios se incluyeron en el análisis, 19 para la prevención y 10 para el tratamiento. Los antioxidantes utilizados en estos estudios fueron vitaminas C y E, selenio, L-arginina, alicina, licopeno y coenzima Q10, ninguno de los cuales mostró efectos beneficiosos sobre la prevención de la preeclampsia (RR: 0,89, IC 95%: [0,79e1,02], P Z 0,09; I2 Z 39%, P Z 0,04) y otros resultados. Los antioxidantes utilizados en los estudios de tratamiento fueron vitaminas C y E, N acetilcisteína, L-arginina y resveratrol. Se encontró un efecto beneficioso en la restricción del crecimiento intrauterino.

Conclusiones: La terapia antioxidante no tuvo efectos en la prevención de la preeclampsia, pero sí mostró efectos beneficiosos en la restricción del crecimiento intrauterino, cuando se utilizó en el tratamiento de esta afección.

Recomendación sobre el uso de calcio

Se sugiere la indicación de suplementos de calcio en dosis altas (1.5 gr – 2 gr diarios) a las embarazadas en riesgo de preeclampsia y otros trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

Resumen de la evidencia

Un metaanálisis que incluyó a 27 estudios (18 064 mujeres). Los estudios incluidos se evaluaron como de bajo riesgo de sesgo, aunque con frecuencia el sesgo fue difícil de evaluar debido al informe deficiente y la información inadecuada sobre los métodos (10). Se encontró que en la década del 80 del siglo pasado, se describió por primera vez que la ingesta aumentada de calcio podría reducir los trastornos hipertensivos del embarazo (11). Esto se basó en la observación de que la población maya de Guatemala, quienes usan cal para cocinar el maíz que consume, tenía una alta ingesta de calcio y una baja incidencia de preeclampsia y eclampsia. También se había informado una prevalencia muy baja de preeclampsia en Etiopía, donde la dieta, entre otras características, contenía niveles altos de calcio (12). Estas observaciones fueron apoyadas por otros estudios epidemiológicos y clínicos (11,13–16) con todo ello surgió la hipótesis de que un aumento en la ingesta de calcio durante el embarazo podría reducir la incidencia de hipertensión arterial y preeclampsia entre las mujeres con baja ingesta de calcio. Se ha encontrado una asociación entre la preeclampsia y la hipocalciuria (17); menor proporción de calcio en orina a creatinina (18); hipocalcemia (19); plasma más bajo y calcio membranoso más alto (20); menor ingesta dietética de leche (21); y entre eclampsia e hipocalcemia (22).

La ingesta baja de calcio puede causar presión arterial alta al estimular la liberación de hormona paratiroidea o renina, aumentando así el calcio intracelular en el músculo liso vascular (23) y provocando vasoconstricción. Un posible modo de acción de la suplementación con calcio es que reduce la liberación de paratiroides y el calcio intracelular y, por lo tanto, reduce la contractilidad del músculo liso. Mediante un mecanismo similar, la suplementación

con calcio también podría reducir la contractilidad del músculo liso uterino y prevenir el trabajo de parto y el parto prematuros (24). El calcio también podría tener un efecto indirecto sobre la función del músculo liso al aumentar los niveles de magnesio (25). Evidencia reciente indica que la suplementación con calcio afecta el flujo sanguíneo uteroplacentario (reduce el índice de resistencia en las arterias uterinas y umbilicales) (26). La suplementación en la segunda mitad del embarazo parece reducir la presión arterial directamente, en lugar de prevenir el daño endotelial asociado con la preeclampsia (27).

La suplementación con calcio es atractiva como una posible intervención para reducir el riesgo de que una mujer desarrolle preeclampsia, ya que está fácilmente disponible y es probable que sea segura para la mujer y su hijo. Además, existe la posibilidad de que pueda tener un efecto preventivo sobre el riesgo de hipertensión en la descendencia como lo indica un ensayo clínico aleatorio con 591 participantes, al encontrar que la suplementación con calcio durante el embarazo se asocia con una presión arterial sistólica más baja en la descendencia, particularmente entre los niños con sobrepeso (28).

No se ha comprobado un riesgo teórico de aumento de la formación de cálculos en el tracto renal o la aparición de otros efectos adversos asociados con la suplementación con calcio.

Un ensayo que incluyó a 95 participantes en el grupo de la intervención y 95 en el grupo con placebo, encontró que la hipertensión inducida por el embarazo fue 1.7 veces mayor en el grupo placebo mientras que la incidencia de preeclampsia fue de 3.4% en el grupo placebo, en tanto que en el grupo de intervención no hubo casos de preeclampsia reportados (24).

Recomendación sobre el uso de vitamina D

Se recomienda la suplementación de vitamina D, 400 UI vía oral, para la prevención de trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Punto de buena práctica:

1. Usualmente los sistemas de salud cuentan con suplementación vitamínica para las mujeres embarazadas. Se sugiere revisar la concentración de vitamina D incluida en estos suplementos antes de su indicación. Si cumple con la dosis recomendada no agregar otra pastilla.

Resumen de la evidencia

La deficiencia de vitamina D (DVD), definida como una concentración de 25 hidroxivitamina D (25OHD) por debajo de 50 nmol / L (20 ng / mL) (29), se reconoce como un problema de salud mundial, que afecta a alrededor de mil millones de personas de todas las etnias y grupos de edad en todo el mundo. (30) La 25OHD sérica baja se ha descrito como completamente prevenible (31) y se considera una prioridad de salud pública importante, dados los resultados adversos para la salud asociados con su deficiencia (32).

Para la mujer embarazada individual que se cree que tiene un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, la concentración sérica de 25-OH-D puede usarse como un indicador del estado nutricional de vitamina D. Aunque no hay consenso sobre un nivel óptimo para mantener la salud en general, la mayoría está de acuerdo en que se necesita un nivel sérico de al menos 20 ng / mL (50 nmol / L) para evitar problemas óseos. Con base en las observaciones de los biomarcadores de la actividad de la vitamina D, como la hormona paratiroidea, la absorción de calcio y la densidad mineral ósea, algunos expertos han sugerido que la deficiencia de vitamina D debe definirse como niveles circulantes de 25-OH-D inferiores a 32 ng / ml (80 nmol / L). No se ha determinado un nivel sérico óptimo durante el embarazo y sigue siendo un área de investigación activa. (33)

La vitamina D se produce de forma endógena tras la exposición de la piel a la radiación ultravioleta (UV), y sólo pequeñas proporciones se derivan de fuentes dietéticas exógenas (34). Sin embargo, a pesar de condiciones soleadas suficientes y estables en los países ecuatoriales, los estudios han informado de una alta prevalencia de DVD en mujeres embarazadas y lactantes y bebés en tales áreas, que van del 26 al 95% durante el embarazo. Mujeres de Asia, Oriente Medio y África se han considerado sistemáticamente como de "alto riesgo" de deficiencia, observándose una prevalencia particularmente alta en estos continentes. (35)

Un metaanálisis que incluyó en general 4777 participantes, de los cuales 2487 estaban en el brazo tratado con vitamina D y 2290 en el brazo de control. La administración de vitamina D en el embarazo se asoció con un menor riesgo de preeclampsia ([OR] 0.37; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.26 a 0.52; $I^2 = 0\%$). Si la suplementación con vitamina D se inició hasta las 20 semanas de gestación, las probabilidades fueron un poco más bajas (OR 0.35, IC del 95%: 0.24 a 0.50, $p < 0.001$). El efecto fue en gran medida independiente del cese de la suplementación (hasta el parto o no), el tipo de intervención (vitamina D sola o en asociación con calcio) y el diseño del estudio. El aumento de la dosis de vitamina D se asoció con una menor incidencia de preeclampsia (pendiente del OR logarítmico: -1.1, IC del 95%: -1.73 a -0.46; $p < 0.001$). Estos resultados sugieren que la suplementación con vitamina D puede ser útil en la prevención de la preeclampsia. (36)

Una revisión Cochrane por otra parte encontró que la suplementación de las mujeres embarazadas con vitamina D sola probablemente reduce el riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, bajo peso al nacer y puede reducir el riesgo de hemorragia posparto grave. Puede haber poca o ninguna diferencia en el riesgo de tener un parto prematuro con <37 semanas de gestación. (37)

La ingesta recomendada de nutrientes (RNI) establecida por la OMS / Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación es de 200 UI / día (5 mcg / día) de vitamina D para mujeres embarazadas (38). La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y el Instituto de Medicina de EE. UU. Recomiendan 600 UI / día (15 mcg / día) de vitamina D para mujeres embarazadas (39,40). El Royal College of Obstetricians and Gynecologists recomienda 400 UI / día (10 mcg / día) para todas las mujeres embarazadas. Para las mujeres de alto riesgo (piel oscura, exposición reducida a la luz solar o aquellas que están socialmente excluidas u

obesas), recomiendan al menos 1000 UI / día (25 mcg / día). Además, para las mujeres con alto riesgo de preeclampsia, recomiendan al menos 800 UI / día (20 mcg / día), combinado con calcio. Un panel de expertos en Europa Central recomendó 1500 a 2000 UI / día (37,5 a 50,0 mcg / día). (37)

El Comité de Nutrición de la Academia Estadounidense de Pediatría sugirió que puede ser necesaria una ingesta diaria superior a la recomendada por la Junta de Alimentos y Nutrición para mantener la suficiencia materna de vitamina D(41). Aunque faltan datos sobre la seguridad de dosis más altas, la mayoría de los expertos coinciden en que la vitamina D suplementaria es segura en dosis de hasta 4000 unidades internacionales por día durante el embarazo o la lactancia. (39)



Tabla 4. Resumen de la evidencia GRADE para uso de antioxidantes o suplementos de calcio o vitamina D comparado con placebo para la prevención de trastornos hipertensivos y otros desenlaces durante el embarazo.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	antioxidantes o suplementos de calcio o vitamina D	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Prevención de preeclampsia con antioxidantes												
19	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^a	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^b	1033/10895 (9.5%)	1075/10940 (9.8%)	RR 0.89 (0.79 a 1.02)	11 menos por 1,000 (de 21 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Prevención de preeclampsia con suplementos de calcio a dosis altas												
13	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	no es serio	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^b	379/7851 (4.8%)	510/7879 (6.5%)	RR 0.45 (0.31 a 0.65)	36 menos por 1,000 (de 45 menos a 23 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Uso de suplementos de calcio a dosis altas para la prevención del parto prematuro												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^b	722/7620 (9.5%)	795/7655 (10.4%)	RR 0.76 (0.60 a 0.97)	25 menos por 1,000 (de 42 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Uso de suplementos de calcio a dosis altas para la prevención de muerte materna o morbilidad grave												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	167/4856 (3.4%)	209/4876 (4.3%)	RR 0.80 (0.66 a 0.98)	9 menos por 1,000 (de 15 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Uso de suplementos de calcio a altas dosis para la prevención de presión arterial elevada												
11	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	no es serio	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^b	1260/7726 (16.3%)	1472/7744 (19.0%)	RR 0.65 (0.53 a 0.81)	67 menos por 1,000 (de 89 menos a 36 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Uso de vitamina D para la prevención de preeclampsia												
12	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	59/807 (7.3%)	112/809 (13.8%)	OR 0.37 (0.26 a 0.52)	82 menos por 1,000 (de 98 menos a 61 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Preeclampsia (vitamina D)												
4	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	21/273 (7.7%)	38/226 (16.8%)	RR 0.48 (0.30 a 0.79)	87 menos por 1,000 (de 118 menos a 35 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Fuente: a) Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, Goulart MOF, Oliveira ACM. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2018 Sep;28(9):865–76. b) Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2018 Oct 1 [cited 2021 Oct 17];2018(10). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001059.pub5> c) Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2020 Jun;39(6):1742–52. d) Palacios C, Kostjuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2019 [cited 2021 Nov 23];(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008873.pub4/full?highlight=Abstract=preeclampsia%7Cpreeclampsia%7Cd%7Cin%7Cvitamin>

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Explicaciones a. El IC 95% cruza la línea de no efecto. **b.** Existe fuerte sospecha de sesgo de publicación. **c.** Existencia de heterogeneidad sustancial en los estudios incluidos (I2: 50-90%). **d.** IC 95% amplio. **e.** Riesgo de falta de secuenciación aleatoria, ocultación de la asignación y cegamiento de los participantes en algunos estudios incluidos

Pregunta 2. ¿Se recomienda una dieta con bajo consumo de sal comparado a una dieta tradicional (normal) para la prevención de trastornos hipertensivos durante el embarazo?

Recomendación: No se recomienda una dieta con bajo consumo en sal para la prevención de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Fuerza de la recomendación: Condicional en contra.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

Puntos de buena práctica:

1. Se sugiere mantener una dieta basada en preferencias personales, considerando los valores de consumo de sal establecidos para adultos, sin restricciones adicionales.
2. El consumo máximo diario de sal en la dieta no debe ser superior a 5 g/día, lo que equivale a 1 cucharadita.
3. Mantener una dieta balanceada. Se sugiere un alto consumo de frutas, verduras, cereales integrales y proteínas magras; un consumo moderado de grasas insaturadas; y un bajo consumo de carnes rojas, grasas saturadas, grasas trans, azúcar y sal.

Resumen de la evidencia

En una revisión sistemática (RS) Cochrane, uno de los efectos evaluados fue la reducción del consumo de sal en la dieta durante el embarazo y su riesgo de desarrollar preeclampsia y sus complicaciones. Incluyeron 2 ensayos clínicos, con un total de 603 mujeres embarazadas con presión arterial normal o alta, sin proteinuria. El desenlace principal estudiado fue la preeclampsia (Riesgo relativo (RR) 1.11, IC 95%, 0.46 a 2.66, $I^2=0\%$; y dentro de los desenlaces secundarios se incluyó la hipertensión gestacional (RR 0.98, IC 95%, 0.49, 1.94). Los desenlaces evaluados presentaron intervalos de confianza (IC) amplios y cruzaron la “línea de no efecto”, por lo que ninguno presentó significancia estadística. Por lo tanto, ya que la evidencia es insuficiente para determinar un efecto beneficioso y preventivo al disminuir el consumo de sal en la dieta durante el embarazo, se recomienda en esta RS que el consumo de sal en la dieta se debe mantener de acuerdo con preferencias personales. (42)

Análisis de la evidencia.

A través de los años se ha tomado a bien la conducta médica de recomendar un bajo consumo de sal en la dieta para prevenir la hipertensión arterial (HTA) o sus complicaciones. Sin embargo, en la actualidad han surgido muchas dudas respecto a su beneficio real pues también se han identificado efectos adversos con dietas muy bajas en sal, incluso relacionadas a un aumento en la mortalidad, según algunos estudios. En vista de esto, se realizó una revisión sistemática Cochrane, de alta calidad, tomando en cuenta 195 estudios desde el año 2003 al 2020, con 12 296 participantes, divididos en dos grupos: con y sin HTA. El efecto de la reducción de sodio, de 203 a 65 mmol/día (de 11.5 g a 3.8 g por día), sobre la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en los participantes de raza blanca fue el siguiente:

1. Personas con PA normal: PAS (95 ensayos, 5982 participantes) Diferencia Media (DM) -1.14 mmHg (intervalo de confianza (IC) 95% -1.65 a -0.63); PAD (96 ensayos con 6276 participantes) DM + 0.01 mmHg (IC 95% -0.37 a 0.39).
2. Personas con HTA: PAS (88 ensayos, 3998 participantes) DM -5.71 mmHg (IC 95% -6.67 a -4.74); PAD (89 ensayos, 4032 participantes) DM -2.87 mmHg (IC 95% -3.41 a -2.32).

Se evidenció el beneficio del bajo consumo de sal en la dieta para disminuir la presión arterial media (PAM) en aproximadamente 0.4 mmHg en los participantes con presión arterial normal (aproximadamente 0.3%) y en aproximadamente 4 mmHg en los participantes con HTA (aproximadamente 3%). Sin embargo, no se incluyeron estudios con evidencia contundente que claramente indiquen el beneficio de la reducción de sodio en la dieta, específicamente en pacientes embarazadas, por lo que es una incertidumbre aún por superar con más estudios robustos orientados a dicha población. (43)

La literatura describe que desde el siglo veinte se recomendaba una dieta baja en sal para el tratamiento del edema en el embarazo e, incluso, para prevenir y tratar la preeclampsia. En la década de los 1950's se empezó a cuestionar esta recomendación, hasta la práctica actual, en la mayoría de los países, de no recomendar ninguna alteración del consumo de sal en la dieta durante el embarazo. Sin embargo, no existe hasta la fecha, evidencia concluyente respecto a los efectos de la alteración de la ingesta de sal durante el embarazo, por lo que aún se puede encontrar literatura actual que sugiere restringir su uso. Debido a lo anterior, se realizó una revisión sistemática Cochrane, que evaluó el efecto de la alteración del consumo de sal en la dieta (aumentando o reduciendo el consumo de sal), durante el embarazo; respecto al riesgo de desarrollar preeclampsia y sus complicaciones. En esta revisión, se incluyeron 2 ensayos clínicos (multicéntricos) en los que participaron 603 mujeres embarazadas con presión arterial normal o alta, sin proteinuria. A quienes se les recomendó una restricción del consumo de sal en la dieta, se les aconsejó una cantidad de 20 a 50 mmol por día. Un dato importante por considerar en las participantes que abandonaron los estudios incluidos fue que no estuvieron dispuestas a disminuir el consumo de sal en la dieta. El desenlace principal estudiado fue la preeclampsia, presentando un RR 1.11, IC 95%, 0.46 a 2.66, $I^2=0\%$; y dentro de los desenlaces secundarios, se incluyeron la hipertensión gestacional con un RR 0.98, IC 95%, 0.49, 1.94, I^2 no aplicable (desenlaces seleccionados por el equipo desarrollador de esta GPC). Se observó que los desenlaces de los dos estudios incluidos presentaron intervalos de confianza (IC) amplios y cruzaron la "línea de no efecto", por lo que ninguno de los desenlaces evaluados fue significativo (no presentaron significancia estadística). Así mismo, se encontró que ambos estudios de la RS eran pequeños y presentaron un importante porcentaje de abandono de sus participantes (13% y 24%); además, no se realizó cegamiento de los participantes ni de los evaluadores de resultados, reflejando riesgo importante de sesgo en ambos estudios. Al realizar el análisis de la evidencia con el sistema GRADE ("Calificación de las recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación", por sus siglas en inglés), ambos desenlaces fueron valorados como de muy baja certeza de evidencia. Por lo anterior, se concluye a partir de esta RS, que el consumo de sal durante el embarazo debería mantenerse según las preferencias personales, ya que la evidencia es insuficiente y de muy baja calidad, para respaldar el valor protector de reducir el consumo de sal en la dieta en la prevención de trastornos hipertensivos

del embarazo. (42) Así mismo, en una revisión sistemática realizada por el mismo autor, en el año 2011, concluyen que no existe suficiente evidencia para poder afirmar que la restricción del consumo de sal en la dieta reduce el riesgo de preeclampsia en mujeres con alto riesgo (moderada calidad de evidencia según GRADE en esta RS). (44)

En un estudio aleatorizado cruzado de intervención dietética, del año 2015, se evaluaron a 7 pacientes con preeclampsia, 15 pacientes embarazadas sanas y 11 mujeres no embarazadas; siendo la intervención, una dieta fija baja en sodio (50-60 mmol/día) o una dieta fija alta en sodio (200 mmol). En el grupo de mujeres con una dieta alta en sal, se encontró que el subgrupo de embarazadas sanas, presentaron una presión arterial sistólica significativamente elevada en 4 mmHg ($P = 0,008$) y la renina plasmática disminuyó significativamente ($P = 0,02$); sin embargo, la renina plasmática no disminuyó en el subgrupo de embarazadas con preeclampsia ($P = 0,4$). Con este estudio podemos observar que el consumo de altas cantidades de sal en la dieta puede aumentar significativamente la presión arterial durante el embarazo, por lo que no sería recomendada una dieta alta en sal en embarazadas, sin embargo, este estudio es muy pequeño para poder sacar conclusiones con fuerte evidencia científica. Es necesaria la realización de estudios más robustos en esta materia. (45)

Por otra parte, se ha demostrado que la estrategia de los “Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión” – DASH (por sus siglas en inglés), es efectiva para la prevención y control de la hipertensión arterial (HTA), así como también, mejora los desenlaces cardiovasculares y metabólicos en pacientes no embarazadas. El patrón dietético DASH consiste en enfatizar un alto consumo de frutas, verduras, cereales integrales y proteínas magras; un consumo moderado de grasas insaturadas; y un bajo consumo de carnes rojas, grasas saturadas, grasas trans, azúcar y sodio. (46,47)

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA), que estudió a 85 pacientes embarazadas con hipertensión gestacional (HG) o con HTA crónica, en los años 2015 a 2017; evaluó si la dieta DASH era también efectiva para mejorar los desenlaces en el embarazo para dichas pacientes. La cantidad de sal en la dieta de las pacientes incluidas en el grupo dietético DASH, fue de 4 gr al día. Se encontró que el patrón de alimentación DASH en mujeres embarazadas con HG e HTA crónica, presentó una menor incidencia de preeclampsia (65,9% frente a 43,2%, $P = 0,036$), así como también, presentó efectos beneficiosos en cuanto a prematuridad, semanas gestacionales del parto, bajo peso al nacer y longitud corporal del recién nacido. Por lo tanto, se concluyó que la dieta DASH mejora los resultados clínicos en mujeres embarazadas con trastornos hipertensivos. Sin embargo, debido a las limitaciones de este estudio, es necesaria la realización de ensayos clínicos de mayor potencia para corroborar estos hallazgos. (48)

Tabla 5. Resumen de la evidencia GRADE para bajo consumo de sal en la dieta comparado a dieta tradicional (normal) en embarazadas.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Bajo consumo de sal en la dieta	Dieta tradicional (normal)	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		

Hipertensión gestacional

1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	muy serio ^{c,d}	ninguno	13/110 (11.8%)	16/132 (12.1%)	RR 0.98 (0.49 a 1.94)	2 menos por 1000 (de 62 menos a 114 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
---	--------------------	----------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	--	------------------	---------

Preclampsia

2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	muy serio ^{c,d}	ninguno	10/294 (3.4%)	9/309 (2.9%)	RR 1.11 (0.46 a 2.66)	3 más por 1000 (de 16 menos a 48 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
---	--------------------	----------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	---------------	--------------	-----------------------	---------------------------------------	------------------	---------

Fuente: Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD005548. DOI: 10.1002/14651858.CD005548. Search update on 1 october 2009. Amended in January 2012. Consultado el 19 de octubre 2021.

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

- Se presentaron muchos abandonos en los estudios, lo cual generó un desbalance del número de participantes entre los grupos, alterando la aleatoriedad.
- En los estudios no se realizó el cegamiento de los participantes ni de los evaluadores de resultados.
- Cruza la línea de no efecto de 1.25 y/o 0.75.
- Bajo tamaño de la muestra.

Pregunta 3. ¿en pacientes con factores de riesgo, está recomendado el uso de ácido acetilsalicílico, comparado con su no utilización para la prevención de preeclampsia con signos de gravedad?

Recomendación: se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico para prevenir la preeclampsia con signos de gravedad en mujeres embarazadas con alto riesgo de preeclampsia o con factores de riesgo moderado.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Puntos de buena práctica:

1. Identificar factores de riesgo de preeclampsia durante cada control prenatal tales como historia de preeclampsia previa, embarazo múltiple, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, diabetes tipo 1 o tipo 2, hipertensión arterial crónica, edad materna mayor o igual de 35 años, índice de masa corporal mayor de 30, historia familiar de preeclampsia, características sociodemográficas.
2. Si no existe riesgo alto de preeclampsia, no está justificado el uso profiláctico de aspirina a bajas dosis.
3. Se sugiere utilizar aspirina a dosis de 80 a 150 mg diarios (por la noche) en el embarazo, a partir de las 12 semanas de gestación hasta la semana 36.

Resumen de la evidencia

En una revisión sistemática de alta calidad, se estudiaron 77 ensayos clínicos (40 249 mujeres embarazadas y sus hijos), comparando el uso de agentes antiplaquetarios (mayoritariamente, los estudios incluyeron aspirina a dosis menor o igual a 75mg) con placebo o sin un tratamiento antiplaquetario, para determinar su efecto en la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas con riesgo. Con los resultados se concluyó que el uso de aspirina a bajas dosis reduce en un 18% el riesgo de preeclampsia con proteinuria (RR 0,82; 95% IC 0,77 a 0,88; 60 ECA con 36 716 mujeres) y se determinó un número necesario para tratar (NNT) de 61 (95% IC 45 a 92). Se reportó una ligera diferencia entre las dosis de aspirina utilizadas en la RS, siendo ligeramente mayor la efectividad de la dosis de 75mg o más (RR 0,78; IC 95% 0,66 a 0,92) respecto a las dosis menores de 75 mg (RR 0,92; IC 95% 0,85 a 1,00). (49) También, en esta RS se menciona un ensayo clínico reciente, año 2017; en el que se determinó que las dosis de 150 mg tenían similar efectividad, sin embargo, aún no se conoce con claridad, la seguridad con esta dosis, por lo que es necesario realizar más investigaciones para definir cuáles son las dosis de aspirina más eficaces y seguras. (49)

Además, se observó que el efecto protector de la aspirina aplica para todas las edades gestacionales, sobre todo en mujeres con menos de 20 semanas de gestación (27 ensayos con

18 950 mujeres) RR 0,86; 95% IC 0,78 a 0,95. Aun así, no existe una diferencia claramente definida entre utilizar aspirina antes de las 16 semanas de gestación (RR 0,90; 95% IC 0,78 a 1,03) comparado con su uso a las 16 semanas o más de gestación (RR 0,90; 95% IC 0,83 a 0,99). (49)

También se estudiaron los embarazos con desenlaces adversos serios (en este se englobó conjuntamente la preeclampsia, mortalidad materna, mortalidad infantil, pequeño para edad gestacional y parto prematuro), los cuales mostraron una reducción del 10% y un RR 0,90, 95% IC 0,85 a 0,96 (13 ensayos, evaluados como de alta calidad, 17 382 participantes) y un NNT 54 (95% IC 34 a 132). Se constató además que, la aspirina y otros agentes antiplaquetarios son efectivos como prevención secundaria, en mujeres que ya padecen de hipertensión gestacional, al reducir el riesgo de desarrollar preeclampsia en esta población (7 ensayos, 1 813 mujeres), RR 0,67; IC 95% 0,47 a 0,95. (49)

La aspirina, es el medicamento antiplaquetario más comúnmente utilizado por su seguridad, bajo costo y amplia disponibilidad; que actúa reduciendo la agregación plaquetaria e inhibiendo la formación de trombos, mediante la inhibición de la producción de tromboxano. (50) Por años se ha utilizado a dosis baja (normalmente 75mg) como tratamiento preventivo a largo plazo, de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y trombosis en personas de alto riesgo. Como todo medicamento, la aspirina puede tener efectos secundarios, sobre todo con dosis altas (como, por ejemplo, 300mg) y prolongadas (más de 5 años), como provocar hemorragias gastrointestinales y cerebrales (51), sin embargo, al ser utilizada a dosis muy bajas y por poco tiempo, es poco probable que ocurran estos problemas. (49)

Es uno de los medicamentos más utilizados como profilaxis materna para prevenir la preeclampsia, sin embargo, aún no está claramente establecida su dosis óptima. Las guías actuales del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF), recomiendan la aspirina a dosis bajas como profilaxis de pre eclampsia para mujeres con alto riesgo de pre eclampsia o con varios factores de riesgo moderado (2,52), y que esta debería ser iniciada, idealmente, antes de las 16 semanas de gestación; continuando su uso hasta el parto. Según el Comité de Práctica Obstétrica de la Sociedad de Medicina Materno-fetal de la ACOG, las mujeres con riesgo de desarrollar pre eclampsia son clasificadas de acuerdo a la presencia de uno o más factores de riesgo alto (historia de pre eclampsia, embarazo múltiple, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, diabetes tipo 1 o tipo 2, hipertensión arterial crónica); o con más de uno de los factores de riesgo moderado (primer embarazo, edad materna mayor o igual de 35 años, índice de masa corporal mayor de 30, historia familiar de pre eclampsia, características sociodemográficas, y según factores de historia personal). Si no existen factores de riesgo alto de preeclampsia, la evidencia actual no apoya el uso profiláctico de la aspirina a bajas dosis para la prevención de pérdida temprana del embarazo, restricción del crecimiento fetal, óbito fetal o parto prematuro. (50) También, se ha propuesto recientemente el uso de aspirina en mayores dosis (150 mg diarios), ya que, en un ECA con 1620 mujeres embarazadas con alto riesgo de preeclampsia, se demostró que una dosis de aspirina de 150 mg redujo

significativamente la incidencia de preeclampsia pretérmino, presentando un Odds ratio (OR) 0,38; 95% IC 0,20 a 0,74; P = 0.004; sin embargo, se necesitan más estudios robustos para confirmar estos hallazgos. (53)

Otra revisión sistemática estudió 77 ensayos clínicos (40 249 mujeres y sus bebés), se comparó a los agentes antiplaquetarios – principalmente aspirina a bajas dosis (menor o igual a 75mg) – con placebo o sin un tratamiento antiplaquetario; para determinar si tenían efecto en la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas con riesgo. Para el caso de la prevención primaria de preeclampsia, uno de los desenlaces primarios fue la preeclampsia con proteinuria, presentando en general, un 18% de reducción del riesgo de preeclampsia asociado al uso de agentes antiplaquetarios (60 ECA con 36 716 mujeres), RR 0,82, 95% IC 0,77 a 0,88 (evidencia de alta calidad); el riesgo asumido al utilizar placebo o ninguna intervención, fue de 92 casos por cada 1000 mujeres, correspondiendo a un riesgo con aspirina a dosis baja, de 16 menos por 1000 mujeres, 95% IC 22 menos a 11 menos, conduciendo así a beneficios considerados como pequeños a moderados; en el caso del desenlace de recién nacido pequeño para edad gestacional, se obtuvo 7 casos menos por cada 1000 tratados; y en cuanto a la mortalidad fetal o neonatal, 5 casos menos por cada 1000 tratados (todos estos resultados fueron de estudios valorados como de alta calidad). Se obtuvo un número necesario para tratar (NNT) de 61 (95% IC 45 a 92). (49)

Análisis según dosis de aspirina.

En la RS anterior, de los estudios que utilizaron aspirina, estos se dividieron en dos subgrupos de acuerdo con la dosis de aspirina administrada: menos de 75mg y 75 mg o más. Así mismo, para poder realizar un mejor análisis de estos datos, los resultados se subdividieron de acuerdo con los ensayos clínicos incluidos, habían sido analizados según datos individuales de los participantes (DIP) o datos agregados (DA). Se demostró una reducción del riesgo de preeclampsia en los dos subgrupos según la dosis de aspirina asignada:

1. En el subgrupo que recibió menos de 75 mg de aspirina:
 - a. Para los ensayos con DIP (11 ensayos con 22 618 mujeres), se reportó una ligera reducción del riesgo de preeclampsia, con un RR 0,92; IC 95% 0,85 a 1,00;
 - b. En los ensayos con DA (6 ensayos con 586 mujeres), se demuestra una reducción más marcada del riesgo, con un RR 0,59; IC 95% 0,39 a 0,89.
2. En el subgrupo que recibió 75mg o más de aspirina:
 - a. En los ensayos con DIP (16 ensayos clínicos con 9 107 mujeres), se reportó un RR 0,78; IC 95% 0,66 a 0,92;
 - b. En los ensayos con DA (19 ensayos con 3505 mujeres), se reportó una reducción más evidente del riesgo, con un RR 0,58; IC 95% 0,49 a 0,70.

En esta RS, los autores concluyen que las dosis de 75 mg o más de aspirina, pueden tener mayor efectividad que las dosis menores a 75 mg, sin embargo, ya que la mayoría de las embarazadas sometidas a los estudios recibieron tratamiento con bajas dosis de aspirina, aún no se conoce la seguridad del tratamiento con aspirina u otros a agentes antiplaquetarios, a dosis más altas.

Por lo tanto, se necesitan mayores estudios contundentes que comparen las diferentes dosis que se utilizan en la actualidad, para poder determinar la dosis óptima de aspirina y la seguridad de altas dosis, así como qué pacientes se beneficiarían más con dosis bajas para evitar la preeclampsia y sus complicaciones. (49)

De esta manera, con la evidencia encontrada, se puede concluir que la aspirina reduce el riesgo de preeclampsia en todas las edades gestacionales, incluyendo la preeclampsia pretérmino. Se demostró que las dosis bajas de aspirina (menor de 81 mg) y las dosis de 150 mg son más efectivas que las dosis de 81 mg y 100mg exactos. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para comparar las dosis de aspirina más eficaces con los menores efectos secundarios.

En otra revisión sistemática (RS) y metaanálisis (MA) desarrollado en el año 2020, también se comparó el uso de aspirina (en dosis de <81, 81, 100 y 150 mg) para la prevención de preeclampsia, en todas las edades gestacionales (incluyendo preeclampsia pretérmino (menos de 37 semanas de gestación), con placebo o ningún tratamiento antiplaquetario, en mujeres de 15 a 55 años con factores de riesgo moderado o alto. Se incluyeron 23 ensayos aleatorizados, con 32 370 mujeres, pero se le realizó metaanálisis solamente a 22 ensayos. Referente al desenlace de preeclampsia en todas las edades gestacionales, para todas las dosis de aspirina se observó una reducción máxima del riesgo de un 27% (22 ensayos; RR = 0.73; 95% CI: 0.61–0.87; $p < 0.001$), comparado a placebo.

En cuanto al análisis por subgrupos según las dosis utilizadas (menos de 81mg, 81 mg exactos, 100 mg exactos, 150 mg), se encontró evidencia de que la aspirina reduce el riesgo de preeclampsia con dosis menores a 81 mg (RR = 0,70; 95% IC 0,55 a 0,89; $p = 0,003$) y de similar manera, con dosis de 150 mg (RR = 0,72; 95% IC 0,54 a 0,98; $p = 0,034$). Así mismo, se encontró un NNT de 38 (95% IC 22 a 143) para las dosis menores de 81mg y, un NNT de 31 (95% IC 16 a 333) para las dosis de 150mg. Para el desenlace de preeclampsia pretérmino, se meta analizaron solamente 11 ensayos clínicos, observándose también heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 55,5\%$; $p = 0,013$) y una reducción general del riesgo de preeclampsia pretérmino en un 30% (RR = 0,70; IC 95% 0,53 –0,92; $p = 0,011$) comparada con placebo. Curiosamente, se observó que las mujeres asignadas al azar a 150 mg de aspirina experimentaron una reducción significativa del 62% del riesgo de preeclampsia pretérmino (RR = 0,38; IC del 95% 0,20–0,72; $P = 0,011$); las dosis de aspirina <150 mg no produjeron reducciones con significancia estadística. Sin embargo, al expresarse estos mismos subgrupos como diferencias de riesgo, se encontró protección con aspirina a dosis de 36 a 80 mg ($p = 0,045$; 2,4, 95% IC 0,1 a 4,6) y con dosis de 150 mg ($p = 0,002$; 2.6, 95% IC 1,0 a 4,3), pero no para las dosis de 81mg y 100mg ($p = 0,855$ y 0,187 respectivamente). El NNT para dosis de 36–80 mg de aspirina fue de 42 (95% IC 22 a 1000) y de 39 (95% IC 23 a 100) para las dosis de 150mg.

Se concluye en este estudio que la aspirina reduce el riesgo de preeclampsia, sin embargo, aún no está claramente establecida su dosis óptima, especialmente comparando dosis de 81mg con 150mg, por lo que se necesitan más estudios robustos que lo clarifiquen. También interpretan que las mujeres con riesgo moderado o alto, al iniciar con dosis de 81 mg de aspirina pueden tener una reducción de preeclampsia en un 30% aproximadamente, sin

embargo, esta dosis no reduce el riesgo de preeclampsia pretérmino, para lo cual se demostró (en un ensayo clínico de la RS), que la dosis de 150mg disminuye este riesgo en un 62%. Se debe considerar que este metaanálisis se basó en comparaciones indirectas y tiene limitaciones por encontrarse alta heterogeneidad entre los estudios, por lo que se necesita evidencia más robusta para formular una recomendación más certera sobre el valor protector de la aspirina a dosis de 150mg durante el embarazo. (54)

Análisis según otros desenlaces.

En la RS de Duley L, 2019, los embarazos con desenlaces adversos serios (en este se englobó conjuntamente la preeclampsia, mortalidad materna, mortalidad infantil, pequeño para edad gestacional y parto prematuro) mostraron una reducción del 10% y un RR 0,90, 95% IC 0,85 a 0,96; evidencia de alta calidad (13 ensayos con 17 382 mujeres) y un NNT 54 (95% IC 34 a 132). Así mismo, se reportó que en 25 estudios con 27 834 mujeres en los que se analizó el efecto de los agentes antiplaquetarios sobre el riesgo de desarrollar hipertensión gestacional (todos los estudios de este rubro fueron analizados según DIP), se reportó que, comparado con el placebo o la ausencia de tratamiento, estos fármacos influyeron poco o nada en el desarrollo de hipertensión gestacional, mostrando un RR 0,95; IC del 95% 0,90 a 1,01, no presentando, además, significancia estadística. Sin embargo, al analizar como prevención secundaria el uso de agentes antiplaquetarios en mujeres embarazadas que presentaban hipertensión gestacional previamente a su inclusión en la RS (7 ensayos con 1 813 mujeres), estos fármacos redujeron el riesgo de preeclampsia con un RR 0,67; IC 95% 0,47 a 0,95, comparado con la administración de placebo o ningún tratamiento.

En esta RS se analizó también el riesgo de hemorragia post parto (definida como hemorragia de más de 500ml) por el uso de antiplaquetarios (analizados con DIP y AD), observándose un probable ligero incremento de hemorragia post parto, sin embargo, no se obtuvo significancia estadística en este desenlace (19 ensayos con 23 769 mujeres; RR 1,06; 95% IC 1,00 a 1,12; evidencia de calidad moderada), debido a que el IC cruza la línea de no efecto y, debido a una elevada heterogeneidad entre sus resultados, se concluyó en esta RS que sí es seguro el uso de aspirina a bajas dosis en el embarazo. (49)

Con estos resultados se concluye que, el administrar aspirina a dosis bajas es seguro en embarazadas y, previene el riesgo de presentar desenlaces adversos serios por preeclampsia, parto prematuro y pequeño para edad gestacional, además de disminuir el riesgo de mortalidad materno-infantil en embarazadas con riesgo de preeclampsia.

Uso de aspirina para la prevención de preeclampsia antes de las 34 semanas.

En una revisión sistemática del año 2018, se encontró que el uso de aspirina antes o a partir de las 16 semanas de gestación, reduce la incidencia de preeclampsia y sus desenlaces adversos, tanto en mujeres embarazadas como en los recién nacidos. (55) Además, tanto en el protocolo PARIS del año 2005, (56) como en la RS realizada por Duley L, en el año 2019; no se determinaron diferencias significativas entre los sub grupos asignados de acuerdo la edad gestacional en que se inició tratamiento con agentes antiplaquetarios. En esta última RS, la

mayoría de las mujeres incluidas en los estudios fueron reclutadas a partir de las 12 semanas de gestación, por lo que aún no hay certeza de que al iniciar el tratamiento con aspirina antes de las 12 semanas, podrían obtenerse mayores beneficios sin incrementar los efectos adversos. En el sub grupo de mujeres con menos de 20 semanas de gestación (27 ensayos con 18 950 mujeres), analizado según los datos individuales de los participantes (DIP), se observó una disminución del riesgo de pre eclampsia asociada al uso de agentes antiplaquetarios, con un RR 0,86; 95% IC 0,78 a 0,95; pero no se mostró claramente una disminución del riesgo en el sub grupo de mujeres con 20 semanas o más de gestación (26 ensayos con 13 173 mujeres) – también analizados según DIP –, con un RR 0,93; 95% IC 0,84 a 1,04); este último estadístico cruza la línea de no efecto, por lo que no tiene significancia estadística. Así mismo, a manera de comparación, en esta RS de Duley L, se reportó el análisis del protocolo PARIS solamente, mostrando este un RR 0,90; 95% IC 0,78 a 1,03 para el subgrupo con menos de 16 semanas de gestación; y un RR 0,90; 95% IC 0,83 a 0,99 para el subgrupo con 16 o más semanas de gestación (no hubo heterogeneidad entre los subgrupos, $I^2 = 0\%$), concluyendo que no está claramente definido en este estudio, que exista diferencia entre la administración de aspirina antes o después de las 16 semanas de gestación; (49) Sin embargo, se observa una ligera diferencia a favor del sub grupo que inició desde las 16 semanas de gestación.

Conclusión.

En base a la evidencia de alta calidad presentada por la mayoría de los estudios incluidos en la RS de Duley 2019 (estudios con muestras de más de 1000 mujeres que tuvieron mayor influencia sobre los resultados) y el resto de la evidencia descrita en esta guía, y ya que la mayoría de los estudios incluidos presentaron bajo riesgo de sesgo y baja heterogeneidad, en general; se concluye que el uso de agentes antiplaquetarios, incluyendo la aspirina a bajas dosis, reducen el riesgo de pre eclampsia en todas las edades gestacionales. Así mismo, se demostró una reducción de embarazos con desenlaces serios por preeclampsia y mortalidad materno-infantil. Probablemente el mayor beneficio con la administración de aspirina se obtenga con bajas dosis (menos de 81 mg) y al iniciarla a partir de las 16 semanas de gestación, sin embargo, se necesitan más estudios que comparen la efectividad y seguridad de las diferentes dosis estudiadas (menos de 81 mg, más de 81 mg, 100 mg, 150 mg) y del inicio óptimo del uso de aspirina en una determinada edad gestacional.



Tabla 6. Resumen de evidencia GRADE para el uso del ácido acetil salicílico comparado con su no utilización para la prevención de la preeclampsia y otros desenlaces.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el ácido acetilsalicílico (Aspirina)	no tratamiento	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Preeclampsia con proteinuria												
60	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1417/18487 (7.7%)	1700/18229 (9.3%)	RR 0.82 (0.77 a 0.88)	17 menos por 1000 (de 21 menos a 11 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Preeclampsia (subgrupo con menos de 20 semanas de gestación, análisis según DIP)												
27	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	690/9575 (7.2%)	788/9375 (8.4%)	RR 0.86 (0.78 a 0.95)	12 menos por 1000 (de 18 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Preeclampsia (sub grupo con 20 o más semanas de gestación, análisis según DIP)												
26	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	537/6603 (8.1%)	571/6570 (8.7%)	RR 0.93 (0.84 a 1.04)	6 menos por 1000 (de 14 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Desenlaces adversos serios (preeclampsia, mortalidad materna, mortalidad infantil, pequeño para edad gestacional, parto prematuro)												
13	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1552/8684 (17.9%)	1716/8698 (19.7%)	RR 0.90 (0.85 a 0.96)	20 menos por 1000 (de 30 menos a 8 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Hipertensión gestacional												
25	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	1676/14019 (12.0%)	1739/13815 (12.6%)	RR 0.95 (0.90 a 1.01)	6 menos por 1000 (de 13 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Preeclampsia en pacientes con hipertensión gestacional pre existente (prevención secundaria)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	137/904 (15.2%)	185/909 (20.4%)	RR 0.67 (0.47 a 0.95)	67 menos por 1000 (de 108 menos a 10 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Preeclampsia (sub grupo con dosis menor a 75mg de aspirina, según análisis DIP)												
11	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	957/11345 (8.4%)	1040/11273 (9.2%)	RR 0.92 (0.85 a 1.00)	7 menos por 1000 (de 14 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Preeclampsia (subgrupo con dosis igual o mayor a 75mg de aspirina, según DIP)												
16	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	241/4570 (5.3%)	305/4537 (6.7%)	RR 0.78 (0.66 a 0.92)	15 menos por 1000 (de 23 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Fuente: Duley L, et al. antiplatelet agents for preventing pre eclampsia and its complications. Cochrane 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; Explicaciones: a. Cruza la línea de no efecto

Pregunta 4. ¿Debería usarse la relación proteína/ creatinina en una muestra de orina al azar versus proteína en orina de 24 horas como tamizaje para la detección de proteinuria en mujeres con sospecha de trastornos hipertensivos del embarazo?

Recomendación: Se recomienda la relación proteína/creatinina en una muestra de orina al azar como prueba de tamizaje para la detección de proteinuria en mujeres con sospecha de trastornos hipertensivos del embarazo.

Fuerza de recomendación: Condicional a favor.

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

Puntos de buena práctica:

1. Se recomienda utilizar la recolección de proteína en orina de 24 horas como la prueba preferencial (estándar de oro) para detectar proteinuria en mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo.
2. La prueba de proteína/creatinina en una muestra de orina al azar es útil para descartar proteinuria significativa, sin embargo, si el resultado de ésta fuera anormal, es necesario tomar una prueba de recolección de proteína en orina de 24 horas para confirmar la presencia y cantidad de la proteinuria.
3. El valor de corte de la relación proteína/creatinina que muestra mayor precisión es el de > 0,30 mg/mg.
4. Son necesarios estudios más grandes, con evidencia contundente, que respalden la utilización de la relación proteína/creatinina como el único examen necesario para la detección de proteinuria en esta población.

Resumen de la evidencia

En un metaanálisis publicado en el año 2013, se incluyeron 24 ensayos clínicos con 3 186 participantes, estimando la precisión de la relación proteína/creatinina comparada a la recolección de orina en 24 horas. La sensibilidad acumulada fue de 91,0% (95% IC 87,0 - 93,9) y la especificidad acumulada fue del 86,3% (95% IC 78,4 - 91,7). El índice de verosimilitud positivo acumulado fue de 6,7 (95% IC 4,1; 10,9) y el índice de verosimilitud negativo acumulado fue de 0,10 (95% IC 0,07; 0,16). Se concluye en este metaanálisis que una relación proteína/creatinina al azar proporciona evidencia de utilidad para identificar proteinuria significativa en pacientes con riesgo de preeclampsia, siendo un valor de corte > 0.30 el asociado probablemente con una mayor precisión, respecto a otros valores. Sin embargo, debido al tamaño pequeño de los estudios incluidos y a la presencia de asimetría en el funnel plott, que bajan la calidad de la evidencia; no se puede aseverar su superioridad respecto a la recolección de orina de 24 horas, por lo que esta última se recomienda tomarla, incluso para confirmar una prueba de relación proteína/creatinina anormal. (57)

Desenlaces seleccionados por el EDG:

Sensibilidad/ Especificidad/Likelihood Ratio (razón de verosimilitud).

La preeclampsia se caracteriza por una presión arterial elevada, identificada a partir de las 20 semanas de gestación y el apareamiento de novo de proteinuria, el cual es un parámetro importante que identificar oportunamente para brindar un manejo adecuado a la paciente. A pesar de que la proteinuria puede sospecharse a partir de una prueba visual con tiras reactivas, la prueba “estándar de oro” consta de una colección de orina medida en el tiempo, generalmente en 24 horas; siendo un valor de proteínas en orina > 300 mg/día el que indica una proteinuria significativa. (58) Sin embargo, la toma de esta prueba puede ser complicada para las pacientes, además de que requiere invertirle tiempo, por lo que puede dar lugar a que exista mucha variabilidad en la recolección de orina o que la muestra se tome de manera incompleta, ocasionando medidas fallidas. Por lo anterior, se han realizado numerosos estudios para valorar la utilidad de la medición de proteínas en orina con un examen de orina al azar, lo cual sería un examen más práctico y conveniente; como, por ejemplo, el uso de la relación proteína/creatinina como una prueba de tamizaje para valorar proteinuria en mujeres con riesgo de preeclampsia. (57)

En un metaanálisis, se analizaron 24 ensayos clínicos donde se tuvo a 3186 participantes, para estimar la precisión de la relación proteína/creatinina comparada a la recolección de orina en 24 horas. Se identificó una prevalencia de proteinuria significativa (al menos 300 mg/24 horas) de un 48,2%. El rango de sensibilidad varió desde 67,4% al 100% y el rango de especificidad entre estudios varió de 40,9% al 100%. Las estimaciones bivariadas de la media de sensibilidad y especificidad para los 24 estudios que evaluaron la relación proteína/creatinina para el diagnóstico de proteinuria significativa fue de 91,0% (95% IC 87,0 - 93,9) para la sensibilidad y, de 86,3% (95% IC 78,4 - 91,7) para la especificidad. A partir de las estimaciones con el análisis de la curva SROC ajustada, se determinó un índice de verosimilitud positivo acumulado de 6,7 (95% IC 4,1; 10,9) y un índice de verosimilitud negativo acumulado de 0,10 (95% IC 0,07; 0,16). El área bajo la curva SROC fue de 0,95 (95% IC 0,79 - 0,99). Con estos datos se dedujo que la relación proteína/creatinina es una prueba útil para descartar proteinuria significativa en mujeres embarazadas, sin embargo, aún no se puede afirmar que es suficiente la prueba de relación proteína/creatinina por sí sola para determinar proteinuria y que pueda sustituir la prueba de recolección de orina en 24 horas. (57)

En la evidencia se encontraron otras tres RS evaluando la utilidad de la relación proteína/creatinina, que concuerdan con las conclusiones del metaanálisis de Sánchez-Ramos 2013. (59–61) En la RS de Price et al (2005), de los 16 estudios metaanalizados, 10 incluyeron mujeres embarazadas, sin embargo, no todas presentaban hipertensión arterial. El índice de verosimilitud negativo acumulado de estos 10 estudios fue de 0,14 (95% IC 0,09, 0,24); reportaron que la relación proteína/creatinina en una muestra de orina al azar mostró evidencia de que descarta la presencia de proteinuria significativa. (59) En la RS de Côté et al (2008), se analizó la relación proteína/creatinina en una muestra de orina puntual como prueba diagnóstica de proteinuria significativa exclusivamente en mujeres embarazadas hipertensas. Se reportó un índice de verosimilitud negativo acumulado de 0,21 (95% IC 0,13,

0,31). Sin embargo, aunque se tomó como valor de corte más adecuado, un valor de 30 mg/mmol (0,265 mg/mg). (61)

En la RS de Papanna et al (2008), se estimó la precisión de la prueba de relación proteína/creatinina para predecir 300 mg de proteínas en orina recolectada en 24 horas (proteinuria significativa), en pacientes con sospecha de preeclampsia. Se concluyó que la determinación de la relación de proteína/creatinina era útil únicamente cuando la relación resultaba por debajo de 0,13 - 0,15 mg/mg, siendo muy poco probable que valores por debajo de este rango, reflejen proteinuria significativa. Sin embargo, este estudio tiene muchas limitaciones, pues no se desarrolló un metaanálisis completo sobre la precisión diagnóstica y, la muestra de estudios metaanalizados fue escasa, incluyendo, además, sólo estudios en inglés. (60)

Así mismo, en un metaanálisis de Morris et al., en el año 2012 (20 estudios, 2978 mujeres embarazadas), en el que se investigó sobre la precisión diagnóstica de la relación proteína/creatinina y la relación albúmina/creatinina en muestras de orina al azar, para el diagnóstico de proteinuria significativa en mujeres con sospecha de pre eclampsia; se determinó que los valores umbral para la relación proteína/creatinina rondó entre 0,13 y 0,5, con un rango estimado de sensibilidad de 0,65 a 0,89 y estimaciones de especificidad de 0,63 a 0,87; el área bajo la curva resumida de características operativas del receptor (SROC, por sus siglas en inglés) fue de 0,69. En general a través de todos los estudios, el umbral óptimo (optimizando sensibilidad y especificidad combinadas) pareció ser entre 0,30 y 0,35. Se concluyó que la relación proteína/creatinina es una prueba prometedora de tener valor diagnóstico para proteinuria significativa en embarazos con sospecha de pre eclampsia, sin embargo, debido a la heterogeneidad reportada en este MA, en cuanto a la precisión de las pruebas y en la prevalencia entre los estudios, hasta la fecha no se cuenta con evidencia suficiente para determinar cómo esta prueba deberá ser utilizada en la práctica clínica. (62)

En otros estudios, como el metaanálisis de Stout et al (2015), se ha analizado la posibilidad de realizar una prueba de recolección de orina en 12 horas, en lugar de en 24 horas, para determinar proteinuria en pacientes con trastornos hipertensivos durante el embarazo. Se estimó un valor de corte de 150 mg por 12 horas de recolección de orina, con una sensibilidad de 92% y una especificidad de 99%. Se concluyó que la prueba de recolección de orina en 12 horas puede ser útil para la detección de proteinuria en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo, e incluso podría ser más práctico y conveniente; sin embargo, debido a las limitaciones y escasos de los estudios incluidos en este metaanálisis, se necesitan más estudios para generar una recomendación. (63)

Conclusiones.

Los estudios encontrados, incluyendo la RS a la cual se le realizó evaluación de la calidad de la evidencia con el Sistema GRADE, concuerdan en que la prueba de relación proteína/creatinina es útil para descartar proteinuria significativa en embarazadas con riesgo de preeclampsia. Por tanto, en vista de la evidencia encontrada, se concluye que debido a que no se cuenta con suficientes estudios contundentes que determinen que la prueba de relación proteína/creatinina es superior a la prueba de recolección de orina de 24 horas, para identificar

proteinuria significativa; no es factible sustituir la prueba considerada como el “estándar de oro”, sino, al contrario, se recomienda seguir utilizando la recolección de orina en 24 horas, como el principal método de laboratorio para identificar proteinuria en pacientes embarazadas con riesgo de pre eclampsia. Así mismo, la opción de realizar una recolección de orina en 12 horas sería una opción más viable, de contar con mayor evidencia al respecto; por lo que se tendrá que esperar a que se lleven a cabo más estudio sobre este tema.

Tabla 7. Resumen de la evidencia para uso de la relación proteína/creatinina en muestra de orina al azar comparado con recolección de orina de 24 horas.

relación proteína/creatinina en muestra de orina al azar		recolección de orina de 24 horas		Prevalencias		
Sensibilidad	0.91 (95% CI: 0.87 a 0.94)	Sensibilidad	-- (95% CI: -- a --)	0%		
Especificidad	0.86 (95% CI: 0.78 a 0.92)	Especificidad	-- (95% CI: -- a --)			

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes en la prueba		QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0%		
								relación proteína/creatinina en muestra de orina al azar	recolección de orina de 24 horas	
verdaderos positivos (pacientes con proteinuria)	24 estudios 3186 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^c	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕○○○ Muy baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener proteinuria)								0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	
Verdaderos negativos (pacientes sin proteinuria)	24 estudios 3186 pacientes	estudio de exactitud de caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^c	860 (780 a 920)	0 (0 a 0)	⊕○○○ Muy baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como proteinuria)								140 (80 a 220)	1000 (1000 a 1000)	
								860 más TN en relación proteína/creatinina en muestra de orina al azar		
								860 menos FP en relación proteína/creatinina en muestra de orina al azar		

Fuente: Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J, Stenyakina A, Kaunitz AM. The Protein-to-Creatinine Ratio for the Prediction of Significant Proteinuria in Patients at Risk for Preeclampsia: a Meta-Analysis. Ann Clin Lab Sci. 2013 Mar 20;43(2):211–20.

Explicaciones:

- a. no dato o incompletos
- b. datos dispersos
- c. la mayoría de estudios favorecen la prueba



Pregunta 5. ¿En pacientes embarazadas con preeclampsia sin signos de gravedad y con edad gestacional > 34 y < 37 semanas, está recomendado la finalización del embarazo versus el manejo expectante?

Recomendación: En pacientes con preeclampsia sin signos de gravedad con edad gestacional > 34 y < 37 semanas de gestación, no se recomienda la finalización del embarazo, ya que se asocia con aumento de eventos adversos en el neonato.

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra

Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕⊖

Puntos de Buena Práctica:

1. Antes de 34 semanas ofrezca manejo expectante a menos que haya indicación de un parto prematuro planificado.
2. De 34 a 36 semanas 6 días continúe la vigilancia a menos que haya indicación de parto prematuro planificado, tenga en cuenta la condición de la mujer y el bebé, los factores de riesgo como comorbilidad materna y embarazo múltiple; además, la disponibilidad de camas en la unidad de cuidados neonatales.
3. De 37 semanas en adelante inicie el parto en 24 a 48 horas.

Resumen de la evidencia:

La finalización del embarazo en pacientes con preeclampsia y edad gestacional mayor de 34 semanas se ha asociado con complicaciones neonatales como síndrome dificultad respiratoria e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

La preeclampsia (PE) es una afección específica del embarazo caracterizada por hipertensión y el consiguiente daño a otros órganos (por ejemplo, riñón, hígado). Se produce típicamente en el segundo o tercer trimestre, con complicaciones impredecibles durante el embarazo. Bajo esta condición, las mujeres tienen un riesgo de muerte aproximadamente cuatro veces mayor que las que no la tienen. Además, los bebés nacidos de madres con PE tienen una probabilidad sustancialmente mayor de muerte y complicaciones graves. (64)

Los trastornos hipertensivos en el embarazo contribuyen de manera significativa a la morbilidad y mortalidad materna y perinatal en los países de ingresos bajos, medianos y altos. Ocurren en hasta el 10% de todos los embarazos y hasta en el 11% de los primeros embarazos. Existe una amplia variación en la incidencia entre diferentes países y pueden existir diferencias regionales. Esto puede explicarse por las diferencias en la distribución por edad materna, la proporción de mujeres primíparas entre las poblaciones y las diferencias dietéticas como la ingesta baja de calcio y características genéticas. (65) La preeclampsia, una enfermedad multifactorial cuya fisiopatología aún no se comprende del todo, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, especialmente cuando es prematuro. (66)

El parto prematuro se asocia con un aumento de la mortalidad y otras complicaciones perinatales a corto y largo plazo como el síndrome de dificultad respiratoria (SDR),

convulsiones neonatales, hemorragia intracerebral entre otras. Otra área de preocupación es que las mujeres con inducción inmediata del trabajo de parto tienen tasas más altas de cesáreas. (67)

El tratamiento definitivo de los trastornos hipertensivos relacionados con el embarazo se planifica para el parto temprano. La alternativa es manejar el embarazo de manera expectante con un estrecho seguimiento materno y fetal. (65) Aunque se puede considerar el parto prematuro para las mujeres con preeclampsia grave, los médicos deben evaluar cuidadosamente las consecuencias graves y los resultados adversos asociados con la progresión de la preeclampsia sobre los riesgos del parto prematuro.

Alternativamente, el trastorno se puede controlar mediante la vigilancia expectante de la madre y el bebé y retrasando el trabajo de parto. El manejo expectante consiste en un control frecuente de la presión arterial, síntomas maternos (como dolor de cabeza, dolor abdominal, visión borrosa, disminución de los movimientos fetales, sangrado vaginal), chequeo de pruebas de función hepática y renal y hemograma completo según la gravedad de la enfermedad. Las indicaciones para el parto de estas mujeres incluyen un control deficiente de la presión arterial a pesar del tratamiento, el desarrollo de síntomas maternos eclámpticos como dolor de cabeza, alteraciones visuales, dolor epigástrico, náuseas y vómitos, resultados de análisis de sangre desfavorables y disminución de los movimientos fetales. Sin embargo, esta línea de tratamiento se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad materna en las que la enfermedad puede progresar a preeclampsia o eclampsia. (67)

Otro estudio señala que el momento del parto se basa en la gravedad de la afección materna, la edad gestacional y la afección fetal. Las indicaciones para un parto temprano planificado (o contraindicaciones para el manejo expectante) incluyen: inestabilidad de la condición materna; hipertensión grave persistente que no responde a la terapia médica; dolor de cabeza persistente, progresivo o intenso; alteraciones visuales; eclampsia; eventos cerebrovasculares; síndrome o encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés); dolor epigástrico o abdominal; insuficiencia ventricular izquierda; edema pulmonar; insuficiencia renal grave con un nivel de creatinina superior o igual a 125 $\mu\text{mol/l}$; la necesidad de diálisis; desprendimiento prematuro de placenta; pruebas fetales anormales (seguimiento de la frecuencia cardíaca fetal, peso fetal estimado menor del percentil quinto, oligohidramnios, flujo telediastólico ausente o invertido persistente en el Doppler de la arteria umbilical); muerte fetal; anomalías de laboratorio (transaminasas hepáticas mayores o iguales a 500 UI/L, disminución progresiva del recuento de plaquetas a menos de $100 \times 10^9/\text{L}$, coagulopatía con INR superior a 2 en ausencia de una causa alternativa); trabajo de parto prematuro, ruptura prematura de membranas; síndrome HELLP. (65)

Actualmente, existe una tendencia en los países de ingresos altos a continuar con el tratamiento expectante en ausencia de preeclampsia grave después de las 34 0/7 semanas de gestación. Las guías canadienses recomiendan el parto temprano planificado después de 37 0/7 semanas en caso de preeclampsia y el manejo expectante antes de las 34 0/7 semanas. En el caso de preeclampsia no grave, no hay pruebas suficientes para recomendar el parto temprano planificado entre 34 0/7 y 36 6/7 semanas. (68) Aunque, el parto prematuro se

considera una opción para la preeclampsia grave, las pacientes deben ser evaluadas cuidadosamente por los resultados neonatales adversos asociados con la inducción inmediata del trabajo de parto. Además, existe controversia sobre los beneficios de tener un parto electivo sobre la inducción retrasada antes de las 34 semanas de gestación. El boletín del grupo de trabajo del ACOG ha declarado que “la continuación del embarazo se puede llevar a cabo en las instalaciones solo si hay instalaciones de cuidados intensivos adecuadas para la madre y el recién nacido con menos de 34 semanas de gestación”. (67) La inducción del trabajo de parto en mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia leve a término se asocia con un mejor resultado materno, sin afectar la tasa de cesáreas y sin comprometer el resultado neonatal o la calidad de vida materna. Un análisis económico realizado junto con el ensayo mostró que la inducción del trabajo de parto para esta indicación reduce los costos médicos en un 10%. (68)

Un metaanálisis que tuvo como objetivo evaluar la efectividad y seguridad del parto electivo versus el manejo expectante para mujeres con preeclampsia y evaluar los resultados neonatales antes y después de las 34 semanas de gestación, incluyó siete estudios (n = 1501). 481 fueron diagnosticados con PE grave, 264 con preeclampsia y trastornos hipertensivos graves y 756 con PE e hipertensión gestacional.

Complicaciones maternas: En mujeres embarazadas con PE mayor de 34 semanas de gestación, el parto electivo redujo significativamente la incidencia de cualquier complicación materna (n = 756, 1 ECA; RR, 0,64; IC del 95%: 0,51-0,80, p = 0,0001). Aunque el parto electivo también se asoció con una menor incidencia de síndrome HELLP en mujeres con PE o hipertensión gestacional de más de 34 semanas de gestación (1,06 frente a 2,9%), la diferencia no fue significativa (n = 756, 1 ECA; RR, 0,37; 95 % IC 0,12-1,14, p = 0,08). (64)

Hipertensión materna: Las mujeres con PE o hipertensión gestacional de más de 34 semanas que se sometieron a parto electivo experimentaron un aumento menor tanto de la presión arterial diastólica (n = 756, 1 ECA; RR, 0,61; IC del 95%: 0,46 - 0,80, p = 0,0005) como de la presión arterial sistólica (n = 756, 1 ECA; RR, 0,63; IC del 95%: 0,46 a 0,85, p = 0,003). También hubo una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto a la necesidad de tratamiento con fármacos antihipertensivos. Significativamente menos mujeres con edad gestacional de más de 34 semanas con PE o hipertensión que se sometieron a parto electivo requirieron tratamiento con medicamentos antihipertensivos por vía oral o intravenosa (n = 756, 1 ECA; RR, 0,61; IC del 95%: 0,46 a 0,79, p = 0,0003) y (n = 756, 1 ECA; RR, 0,34; IC del 95%: 0,18 - 0,62, p = 0,0005), respectivamente. (64)

Resultados neonatales: El parto temprano planificado se asoció con niveles más altos de síndrome de dificultad respiratoria (RR 2,24; IC del 95%: 1,20 a 4,18, 1511 lactantes) e ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (RR 1,65; IC del 95%: 1,13 a 2,40, 1585 lactantes). La revisión sistemática de Catherine Cluve, tuvo el objetivo de evaluar los beneficios y riesgos de un parto precoz planificado versus manejo expectante en mujeres embarazadas con trastornos hipertensivos, a término o cercano (a partir de las 34 semanas). Se incluyeron cinco ECA (con 1819 mujeres) mujeres con trastornos hipertensivos a las 34

semanas o más, obteniendo los siguientes resultados: hubo un riesgo menor de mortalidad materna compuesta y morbilidad grave para las mujeres asignadas al azar para recibir un parto temprano planificado (cociente de riesgos (RR) 0,69; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,57 a 0,83. El parto temprano planificado se asoció con un menor riesgo de síndrome HELLP (RR 0,40; IC del 95%: 0,17 a 0,93; 1628 mujeres) y con insuficiencia renal grave (RR 0,36; IC del 95%: 0,14 a 0,92; 100 mujeres). (65)

Otra revisión sistemática que tuvo como objetivo determinar el mejor momento de parto para las mujeres diagnosticadas con preeclampsia. Se encontró que, entre las 34 y 37 semanas, la progresión a enfermedad materna grave fue ligeramente mayor entre las mujeres que se sometieron a un tratamiento expectante, sin embargo, con mejores resultados perinatales. Por lo tanto, cuando no hay evidencia de preeclampsia severa o bienestar fetal alterado, el embarazo debe ser vigilado cuidadosamente (manejo expectante) y el parto pospuesto, con el objetivo de mejorar los resultados perinatales. Entre las 34 y 37 semanas, la decisión sobre el momento del parto debe compartirse con la mujer embarazada y su familia, después de proporcionar información sobre los riesgos de resultados adversos asociados con la preeclampsia y la prematuridad. (66)

También, una revisión sistemática y metaanálisis tuvo como objetivo comparar los resultados del manejo intervencionista (inducción del trabajo de parto de forma inmediata) y expectante (inducción del trabajo de parto de forma tardía) entre las mujeres con trastorno hipertensivo del embarazo según la gravedad de la enfermedad y la edad gestacional. Se incluyeron 14 ECA con 4244 participantes, solo se incluyeron estudios en mujeres con trastorno hipertensivo del embarazo independientemente de la gravedad de la enfermedad y la edad gestacional. 2132 participantes fueron incluidas en el parto inmediato y 2112 fueron incluidos en el manejo expectante, obteniendo los siguientes resultados: (67)

Mortalidad materna: En las pacientes con preeclampsia leve, el desenlace mortalidad materna obtuvo un RR de 3,07 (IC del 95%: 0,13 a 75,19) con la intervención mientras que en el grupo de preeclampsia grave fue de 0,34 (0,01 a 8,23). En ambos grupos se observó una diferencia no significativa en términos de mortalidad materna. (67)

Morbilidad materna: En las pacientes con preeclampsia leve de aparición tardía, el desenlace eclampsia obtuvo un RR de 0,76 (IC del 95%: 0,05 a 11,18); el metaanálisis en este grupo tuvo una baja inconsistencia ($I^2 = 34\%$), mientras que para la preeclampsia grave de inicio temprano se obtuvo un RR de 0,98 (IC del 95%: 0,06-15,58).

El metaanálisis indicó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de insuficiencia renal en el grupo de inducción entre los pacientes con preeclampsia leve de aparición tardía [RR: 0,36 (IC del 95%: 0,14 a 0,92); $I^2 =$ no aplicable], pero no hay diferencias para los pacientes con preeclampsia grave de aparición temprana [RR: 0,32 (IC del 95%: 0,05–1,99); $I^2 = 0\%$]. Los datos sobre la incidencia del síndrome HELLP entre las madres después de la inducción inmediata o retrasada del trabajo de parto indicaron que el efecto agrupado no fue

significativo en la preeclampsia leve de aparición tardía [RR: 0,40 (IC del 95%: 0,17 a 11,94); $I^2 = 0\%$] y preeclampsia severa de inicio temprano [RR: 1,15 (IC del 95%: 0,65–2,02); $I^2 = 0\%$].

La incidencia de cesárea entre las madres en ambos brazos tuvo un RR combinado para la preeclampsia leve de aparición tardía de 0,95 (IC del 95%: 0,82 a 1,09, $I^2 = 0\%$) y la preeclampsia leve de aparición temprana fue de 2,23 (IC del 95%: 0,42 a 11,87, $I^2 = 29\%$). Para la preeclampsia grave de aparición temprana, el RR agrupado fue de 0,95 (IC del 95%: 0,89–1,01; $I^2 = 10\%$). Como se puede apreciar no hubo diferencias significativas entre los grupos con la intervención para estos desenlaces.

Resultados fetales/neonatal:

Tasa de mortinatos en ambos brazos. Primero, entre los estudios de preeclampsia leve, la muerte fetal se produjo en un solo estudio. El RR fue 0,17 (IC del 95%: 0,02 a 1,45; $I^2 =$ no aplicable) en el grupo de intervención. Para la preeclampsia grave, el RR combinado fue 0,60 (IC del 95%: 0,07–4,73; $I^2 = 0\%$).

La mortalidad perinatal en ambos brazos. El RR agrupado para los pacientes con preeclampsia leve de aparición temprana fue de 1,20 (IC del 95%: 0,70 a 2,07; $I^2 = 0\%$). En cambio en las muertes perinatales de pacientes con preeclampsia leve de aparición tardía, se obtuvo un RR de 3.12 (IC del 95%: 0.13 a 74.80; $I^2 = NA$).

La mortalidad neonatal en ambos brazos. El RR agrupado para la preeclampsia leve de inicio temprano fue 1,24 (IC del 95%: 0,68 a 2,25; $I^2 = 0\%$) y para los pacientes de inicio tardío fue 3.12 (IC del 95%: 0.13–74.80, $I^2 = 0\%$). (67)

El riesgo de síndrome de dificultad respiratoria entre los recién nacidos en ambos brazos. En pacientes con preeclampsia leve de aparición tardía. El RR agrupado fue 2,15 (IC del 95%: 1,14 a 4,06; $I^2 = 0\%$). Entre los pacientes con preeclampsia grave de aparición temprana. El RR agrupado fue 1,69 (IC del 95%: 1,00–2,85; $I^2 = 55\%$). El riesgo de convulsiones entre los recién nacidos en ambos brazos. Entre pacientes con preeclampsia leve de inicio temprano con RR de 2.57 (IC del 95%: 0.27–24.43) y uno entre pacientes con preeclampsia leve de inicio tardío con RR de 3.97 (IC del 95%: 0.45–35.30). El riesgo de bebés pequeños para la edad gestacional (PEG) entre los recién nacidos en ambos brazos. En pacientes con preeclampsia leve (uno en pacientes de inicio temprano y cuatro en pacientes de inicio tardío). El RR agrupado de los pacientes de aparición tardía fue 1,19 (IC del 95%: 0,73 a 1,94; $I^2 = 45\%$) y el RR de los pacientes de inicio temprano fue 1.50 (IC del 95%: 0.46–4.89, $I^2 = NA$). Entre las pacientes con preeclampsia grave de aparición temprana. El RR agrupado fue de 0,49 (IC del 95%: 0,29–0,84; $I^2 = 60\%$). (67)

Datos sobre el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en ambos brazos. Entre pacientes con preeclampsia leve (uno de inicio temprano y cinco pacientes con preeclampsia de inicio tardío). El RR combinado para pacientes con preeclampsia leve de aparición tardía fue de 1,28 (IC del 95%: 0,87 a 1,87; $I^2 = 10\%$) y el RR para los pacientes con preeclampsia leve de aparición temprana fue de 4,00 (IC del 95%: 1,23–13,05, $I^2 = NA$). En las pacientes con preeclampsia grave de aparición temprana se obtuvo un RR combinado fue 1,22 (IC del 95%: 0,95–1,56; $I^2 = 75\%$). En cuanto a la hemorragia intraventricular en ambos brazos (un estudio en pacientes con preeclampsia grave de aparición temprana y otro en pacientes con preeclampsia leve de aparición tardía). El RR informado en los pacientes graves de

aparición temprana fue 4,03 (IC del 95%: 0,46–35,59; $I^2 =$ No aplicable) y los pacientes leves de aparición temprana fueron 1,82 (1,06–3,14; $I^2 =$ No aplicable). (67)

En conclusión, la inducción tardía del trabajo de parto con vigilancia expectante puede no ser inferior a la inducción inmediata del trabajo de parto en términos de resultados neonatales y maternos. El enfoque expectante del tratamiento para pacientes con preeclampsia leve de aparición tardía puede estar asociado con un menor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal, mientras que la inducción inmediata del trabajo de parto entre pacientes con preeclampsia grave se asocia con un riesgo reducido de bebés pequeños para la edad gestacional y entre pacientes con preeclampsia leve, se asocia con un riesgo reducido de insuficiencia renal grave. (67)



Tabla 9. Resumen de la evidencia GRADE del manejo intervencionista comparado con manejo expectante en embarazo > 34 y < 37 semanas y preeclampsia sin signos de gravedad.

Evaluación de certeza							Número de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Número de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	conducta intervencionista (evacuación)	manejo conservador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síndrome de dificultad respiratoria en el neonato												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32/771 (4.2%)	13/740 (1.8%)	RR 2.24 (1.20 a 4.18)	22 más por 1,000 (de 4 más a 56 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Pequeño para la edad gestacional												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	28/509 (5.5%)	15/492 (3.0%)	RR 1.58 (0.89 a 2.79)	18 más por 1,000 (de 3 menos a 55 más)	⊕⊕○ Baja	CRÍTICO
Convulsiones neonatales												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	4/351 (1.1%)	1/348 (0.3%)	RR 3.97 (0.45 a 35.30)	9 más por 1,000 (de 2 menos a 99 más)	⊕⊕○ Baja	CRÍTICO
Admisión a Unidad de Cuidados Intensivos neonatales												
4	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	68/808 (8.4%)	38/777 (4.9%)	RR 1.62 (1.13 a 2.40)	30 más por 1,000 (de 6 más a 68 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Mortalidad materna												
2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	121/729 (16.6%)	127/730 (17.4%)	RR 0.69 (0.57 a 0.83)	54 menos por 1,000 (de 75 menos a 30 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Eclampsia												
2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	0/729 (0.0%)	2/730 (0.3%)	RR 0.20 (0.01 a 4.14)	2 menos por 1,000 (de 3 menos a 9 más)	⊕⊕○ Baja	CRÍTICO

Fuente: Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 8];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009273.pub2/full>

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones:

- a. Falta de cegamiento de participantes
- b. Falta de cegamiento de evaluadores de los desenlaces
- c. El intervalo de confianza cruza la línea de no efecto

Pregunta 6. ¿Debería usarse el manejo expectante versus conducta intervencionista en pacientes con embarazo igual o mayor a 26 semanas y menor de 34 semanas, con diagnóstico de PE con signos de gravedad?

Recomendación: Se sugiere la conducta expectante en las embarazadas mayor a ≥ 26 y ≤ 34 semanas con diagnóstico de preeclampsia con signos de gravedad en presencia de feto viable, y ausencia de las siguientes condiciones: sufrimiento fetal, hipertensión materna no controlada y aumento de disfunción orgánica.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Puntos de buena práctica:

1. Se sugiere evaluar de manera continua los riesgos para la madre y el feto mediante un adecuado régimen de monitoreo materno – fetal.
2. Mantener una comunicación clara y abierta con la paciente y su familia sobre la evolución y las decisiones a tomar derivadas de su estado clínico y la del feto.
3. Cuando se verifique una edad gestacional a la que el feto tenga poca probabilidad de viabilidad dentro de una o dos semanas se sugiere la inducción del trabajo de parto.
4. Establecer criterios claros de inclusión para el manejo conservador.
5. Establecer criterios claros para la finalización del manejo conservador.

Resumen de la evidencia:

Es muy difícil decidir el momento clínicamente correcto para el nacimiento de un niño prematuro en presencia de preeclampsia grave, sin embargo, si la vida de la madre corre peligro, la balanza debe inclinarse a favor del parto. Esto no es frecuente y siempre que el embarazo continúe deben monitorearse de manera estrecha los riesgos morbilidad materna o muerte fetal intrauterina sopesando el peligro de un niño prematuro en caso de parto. La mayoría de los obstetras probablemente serían cautelosos y acelerarían el parto a favor del resultado para la madre y la garantía de un bebé vivo en el momento del parto. Lo que no está claro es a qué nivel, si es que afecta, esto afecta negativamente al bebé (69).

No se encontraron datos suficientes para establecer conclusiones confiables, sin embargo, la evidencia sugiere que la morbilidad a corto plazo del recién nacido puede reducirse mediante una política de atención expectante. Esto quizás sea sorprendente, dado que el manejo expectante aumenta la cantidad de tiempo que un feto está expuesto a la preeclampsia grave, con el potencial de afectar negativamente el crecimiento y el bienestar fetal. De hecho, esto a menudo se indica como un motivo de intervención. Los resultados sugieren que esto puede ser diferente. Si bien los recién nacidos en el grupo de tratamiento expectante eran más pequeños, sus resultados a corto plazo fueron mejores.

Antes de que esta política pueda recomendarse en la práctica clínica, se requieren más pruebas para demostrar si realmente existe un beneficio a corto plazo para el bebé sin ningún

aumento en la mortalidad y, de ser así, que continúe a más largo plazo. Esta revisión indica que un enfoque expectante para el tratamiento de las pacientes con preeclampsia grave de aparición temprana se puede asociar con una disminución de la morbilidad para el recién nacido. Sin embargo, esta evidencia se basó en datos de seis ensayos solamente. Se necesitan ensayos grandes adicionales de calidad alta para confirmar o refutar estos resultados y establecer si este enfoque es seguro para la madre.

Descripción de la intervención

En la práctica clínica, algunos abogan por el parto prematuro, que se ha denominado "manejo agresivo" (70). En esta guía, se prefiere el término "intervencionista". Esto significa el parto por inducción del trabajo de parto o cesárea, después de que se hayan administrado corticosteroides para mejorar la maduración pulmonar fetal, que en la práctica, es después de 24 a 48 horas (71,72). Otros prefieren dar corticosteroides, estabilizar la condición de la mujer y luego, si es posible, tratar de retrasar el parto. Esto se conoce generalmente como "manejo expectante" (73). El mayor dilema para decidir cuándo dar a luz es equilibrar los riesgos para la madre y el bebé cuando el embarazo está entre las semanas 24 y 34. El parto prematuro resulta en un bebé muy prematuro, lo que podría conducir a más complicaciones neonatales, como el síndrome de dificultad respiratoria a veces llamado enfermedad de la membrana hialina (dificultad para respirar y oxigenación), hemorragia intraventricular (sangrado en las cavidades del cerebro) y enterocolitis necrosante (sangrado en la pared del intestino debido a la falta de oxígeno). Por el contrario, retrasar el parto en un intento de permitir la maduración fetal podría poner a la madre en peligro y en riesgo de insuficiencia orgánica multisistémica como se describió anteriormente. También prolonga el tiempo que un feto está en un ambiente potencialmente hostil en el útero. Esto, a su vez, continuará afectando negativamente el crecimiento del feto y puede resultar en una muerte intrauterina por hipoxia severa o un evento agudo como un desprendimiento. Aunque los cortes precisos para la edad gestacional variarán con diferentes entornos, antes de las 24 semanas, el niño tiene pocas posibilidades de supervivencia. Después de 34 semanas, el pronóstico mejora, con una supervivencia de casi el 100%. Entre las semanas 24 y 34, la mortalidad disminuye con el aumento de la edad gestacional, pero por debajo de las 28 semanas, existe un riesgo considerable de supervivencia con discapacidad grave. Una revisión estructurada de estudios observacionales encontró que la atención expectante para la preeclampsia grave, con una prolongación del embarazo entre una y dos semanas, se asoció con mejores resultados para los recién nacidos y bajos riesgos para la madre. Hubo menos muertes neonatales y complicaciones del prematuro (74).

Una revisión cuantitativa de la literatura observacional respalda lo anterior al concluir que, cuando la preeclampsia se presenta antes de las 24 semanas, el pronóstico fetal es desalentador, además, aproximadamente el 40% de las mujeres que presentan preeclampsia antes de las 34 semanas no son elegibles para la atención expectante. Sin embargo, si lo son, el riesgo de complicaciones maternas es pequeño y los datos no respaldan riesgos más altos que los asociados con la atención intervencionista, particularmente en ausencia del síndrome HELLP. Esta revisión sistemática también afirma que la atención expectante no se asocia con

más mortinatos, pero sí con una reducción de la muerte neonatal y las complicaciones. La muerte fetal es más alta en países en desarrollo, presumiblemente relacionada con las políticas de viabilidad y, por lo tanto, las intervenciones para la monitorización fetal no tranquilizadora. Las mujeres con síndrome HELLP antes de las 34 semanas pueden beneficiarse de la estabilización durante un período de 48 horas, para permitir el efecto máximo de los corticosteroides prenatales y el posible parto mediante anestesia regional (en lugar de general). Finalmente, las investigaciones futuras deberían establecer el seguimiento materno y fetal más adecuado durante la prolongación del embarazo, así como las indicaciones maternas y fetales para el parto. Se necesitará un ECA con poder estadístico adecuado para establecer definitivamente si la atención expectante o intervencionista es mejor para las mujeres y los bebés en el contexto de preeclampsia grave temprana. Las investigaciones futuras deben establecer el seguimiento materno y fetal más adecuado durante la prolongación del embarazo, así como las indicaciones maternas y fetales para el parto.

Evidencia consistente de ensayos clínicos y estudios observacionales, sugiere que, en comparación con la atención intervencionista, el manejo expectante puede no resultar en mayores tasas de mortalidad materna, eclampsia, síndrome HELLP, desprendimiento de placenta, edema pulmonar, insuficiencia renal o parto por cesárea. Sin embargo, la evidencia de baja calidad de los ECA mostró que la atención expectante puede resultar en una menor incidencia de puntuaciones de Apgar <7 a los 5 minutos y un mayor peso promedio al nacer. Las pruebas de muy baja calidad de los estudios no aleatorizados sugirieron que la atención expectante puede disminuir las tasas de muerte neonatal, enfermedad de la membrana hialina e ingreso en la UCIN. En promedio, la atención expectante extendió el embarazo una semana (75).



Tabla 10. Resumen de la evidencia GRADE para la conducta intervencionista comparado con manejo expectante en pacientes con embarazo \geq 26 semanas y $<$ de 34 semanas, con diagnóstico de PE y signos de gravedad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	conducta intervencionista	manejo expectante	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eclampsia												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/179 (0.6%)	1/180 (0.6%)	RR 0.98 (0.06 a 15.58)	0 menos por 1,000 (de 5 menos a 81 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Abrupto de placenta												
4	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7/225 (3.1%)	17/228 (7.5%)	RR 0.42 (0.18 a 0.96)	43 menos por 1,000 (de 61 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Síndrome HELLP												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	22/179 (12.3%)	20/180 (11.1%)	RR 1.09 (0.62 a 1.91)	10 más por 1,000 (de 42 menos a 101 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Mortinato												
5	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^e	2/359 (0.6%)	7/341 (2.1%)	RR 0.30 (0.07 a 1.23)	14 menos por 1,000 (de 19 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Muerte perinatal												
3	ensayos aleatorios	serio ^{c,f}	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	20/172 (11.6%)	18/171 (10.5%)	RR 1.11 (0.62 a 1.99)	12 más por 1,000 (de 40 menos a 104 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Muerte materna												
2	ensayos aleatorios	serio ^{c,f}	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	0/159 (0.0%)	0/161 (0.0%)	no estimable		⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Enfermedad de Membrana Hialina												
2	ensayos aleatorios	serio ^{d,f}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	34/66 (51.5%)	15/67 (22.4%)	RR 2.30 (1.39 a 3.81)	291 más por 1,000 (de 87 más a 629 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Bebé ventilado												
2	ensayos aleatorios	serio ^h	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	73/161 (45.3%)	42/139 (30.2%)	RR 1.50 (1.11 a 2.02)	151 más por 1,000 (de 33 más a 308 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Enterocolitis necrotizante												
4	ensayos aleatorios	serio ^{c,d,f}	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	18/344 (5.2%)	9/326 (2.8%)	RR 1.79 (0.84 a 3.81)	22 más por 1,000 (de 4 menos a 78 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Alvarez

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	conducta intervencionista	manejo expectante	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Muerte neonatal

5	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	31/251 (12.4%)	21/234 (9.0%)	RR 1.32 (0.80 a 2.19)	29 más por 1,000 (de 18 menos a 107 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	---------------	-----------------------	--	--------------	---------

Muerte a los 28 días

1	ensayos aleatorios	serio ^{d,f}	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	2/20 (10.0%)	1/18 (5.6%)	RR 1.80 (0.18 a 18.21)	44 más por 1,000 (de 46 menos a 956 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
---	--------------------	----------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	--------------	-------------	------------------------	--	------------------	---------

Hemorragia intraventricular o encefalopatía isquémica hipóxica.

2	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	38/278 (13.7%)	17/259 (6.6%)	RR 1.94 (1.15 a 3.29)	62 más por 1,000 (de 10 más a 150 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	---------------	-----------------------	--	------------------	---------

Fuente: Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 20];(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003106.pub3/full/es?highlightAbstract=pre%7Cbefore%7Cexpectant%7Cfor%7Cversus%7Cinterventionist%7Cexpect%7Cbefore%7Csevere%7Cfour%7Csevere%7Cclampsia%7Cterm%7Ccare>

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Estudio pequeño
- b. IC cruza línea de no efecto
- c. Falta de cegamiento de participantes y posible falta de cegamiento de los evaluadores de resultados
- d. Falta de aleatorización de los participantes
- e. Sospecha fuerte de sesgo de publicación
- f. Sospecha de sesgo de selección por falta de aleatorización y cegamiento de la asignación en algunos estudios
- g. Sin estimación



Pregunta 7. ¿En pacientes con preeclampsia y con edad gestacional menor de 37 semanas, y con PAS > de 140 – 159 mmHg y PAD de 90 – 109 mmHg, está recomendado el inicio de terapia antihipertensiva?

Recomendación: en pacientes embarazadas y con edad gestacional menor de 37 semanas y con PAS > 140 – 159 mmHg y PAD > 90 – 99 mmHg, se recomienda inicio de tratamiento farmacológico antihipertensivo, ya que reduce el riesgo de hipertensión grave.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Puntos de Buena Práctica:

1. Los medicamentos antihipertensivos reducen a la mitad el riesgo de que una embarazada con hipertensión leve o moderada tenga uno o más episodios de hipertensión grave.
2. No lograr los objetivos de presión arterial (PAS ≤ 135 y PAD ≤ 85 mmHg) se asoció con una hipertensión materna más grave a cualquier edad gestacional. (76)
3. La evidencia sugiere que los betabloqueantes y los bloqueantes de los canales de calcio parecen ser más efectivos que otros medicamentos alternativos para prevenir la hipertensión grave.

Resumen de la evidencia

La hipertensión durante el embarazo es frecuente. Una de cada diez embarazadas presentará presión arterial elevada en algún momento antes del parto y la preeclampsia se complica entre el 2% y el 8% de los embarazos. Los trastornos hipertensivos del embarazo, en particular la preeclampsia y la eclampsia, constituyen causas importantes de morbilidad aguda grave, discapacidad a largo plazo y muerte maternas y fetales. (77) La hipertensión es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna y perinatal en entornos sanos y con menos recursos. La hipertensión puede deberse a hipertensión crónica (1% de los embarazos), hipertensión gestacional (6%) o preeclampsia (3%) que aparece de novo o evoluciona de hipertensión crónica o gestacional. (78)

Los trastornos hipertensivos del embarazo, como grupo, son la segunda causa principal de enfermedad materna y perinatal grave (p. Ej., Accidente cerebrovascular o parto prematuro, respectivamente) y / o muerte en tanto en países de ingresos bajos a medianos como en países de ingresos altos. (79) La hipertensión que ocurre por primera vez durante la segunda mitad del embarazo, se denomina hipertensión inducida por el embarazo. La hipertensión inducida por el embarazo puede ocurrir de forma aislada o estar asociada con disfunción multiorgánica (clásicamente, proteinuria) cuando se denomina preeclampsia. La hipertensión crónica, es la hipertensión que existía antes del embarazo o se presenta en las primeras 20 semanas de embarazo. Estas condiciones deben considerarse por separado porque tienen diferentes implicaciones maternas y fetales. (79) La hipertensión crónica afecta aproximadamente a uno

de cada 100 embarazos. Se asocia con un exceso de complicaciones del embarazo, principalmente en mujeres que desarrollan preeclampsia superpuesta. (79)

La clasificación de los trastornos hipertensivos durante el embarazo que considera cuatro categorías amplias: (a) hipertensión gestacional o hipertensión inducida por embarazo, que es la hipertensión recién diagnosticada después de las 20 semanas de gestación sin proteinuria; (b) preeclampsia, que es la hipertensión desarrollada después de las 20 semanas de gestación con proteinuria; (c) hipertensión crónica o hipertensión esencial, que es la hipertensión preexistente; y (d) hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta. (77) La hipertensión moderada se define como una presión arterial sistólica de 140 mmHg o más o una presión arterial diastólica de 90 mmHg o más en dos ocasiones consecutivas al menos con cuatro horas de diferencia. La hipertensión grave se define como una presión arterial sistólica de 160 mmHg o 170 mmHg o una presión arterial diastólica de 110 mmHg o más en dos ocasiones consecutivas hasta con 15 minutos de diferencia. (77)

La hipertensión arterial es más probable que ocurra en mujeres con antecedentes familiares de hipertensión u antecedentes, como obesidad o enfermedad renal. La preeclampsia, específicamente, también tiende a ocurrir en los primeros embarazos y embarazos múltiples. La preeclampsia es un trastorno multisistémico que también puede afectar la coagulación sanguínea, la función hepática, la función renal o la función cerebral. Además, la placenta puede verse afectada, lo que da lugar a un crecimiento fetal deficiente y posiblemente a un parto prematuro. Las elevaciones marcadas de la presión arterial, a niveles sistólicos de 170 mm Hg o superiores y / o diastólica de 110 mm Hg, pueden dañar los vasos sanguíneos maternos y posiblemente aumentar el riesgo de separación parcial de la placenta del útero (desprendimiento de placenta). (79) En la población general, un control estricto de la presión arterial reduce los riesgos cardiovasculares y es particularmente importante para las personas con diabetes o enfermedad renal. Tener presión arterial alta durante el embarazo es una condición clínica compleja. Las complicaciones incluyen desprendimiento de placenta, bajo peso al nacer y muerte perinatal. (80) Las decisiones sobre el tratamiento antihipertensivo son comunes a todas las embarazadas hipertensas. Se ha reconocido que los antihipertensivos para la hipertensión no severa disminuyen la incidencia de hipertensión severa y el tratamiento antihipertensivo adicional. (78)

Una revisión sistemática, que, con el objetivo de evaluar los efectos de los tratamientos con medicamentos antihipertensivos en pacientes con hipertensión leve o moderada durante el embarazo, incluyó pacientes con hipertensión moderada durante el embarazo, además de pacientes con hipertensión leve a moderada (sin especificar los rangos de valores de la presión arterial). Además, se incluyó cualquier comparación de uno o más medicamentos antihipertensivos con placebo o ningún medicamento antihipertensivo, así como las comparaciones entre dos medicamentos antihipertensivos. Se incluyeron 36 ECA con 3629 mujeres. (77)

Hipertensión severa: Probablemente se reduzca a la mitad el riesgo de desarrollar hipertensión grave asociada con el uso de fármacos antihipertensivos (20 ensayos, 2558 mujeres; cociente de riesgos (CR) 0,49; (IC) del 95%: 0,40 a 0,60. (77)

Proteinuria / preeclampsia: La evidencia de certeza baja sugiere que puede haber poca o ninguna diferencia en el riesgo de desarrollar proteinuria / preeclampsia en los 23 ensayos (2851 mujeres) que informaron este resultado (cociente de riesgos promedio (aRR) 0,92; IC del 95%: 0,75 a 1,14). (77)

Total de muertes fetales o neonatales notificadas (incluido el aborto espontáneo): La evidencia de certeza moderada sugiere que los fármacos antihipertensivos probablemente tienen poco o ningún efecto sobre el riesgo general de muerte del feto o del bebé (incluido el aborto espontáneo). Los intervalos de confianza muestran que el efecto incluye todo, desde una reducción del 50% hasta un aumento del 4% (29 ensayos, 3365 mujeres; aRR 0,72; IC del 95%: 0,50 a 1,04). (77)

Pequeño para la edad gestacional: Probablemente haya poca o ninguna diferencia en el riesgo de tener bebés pequeños para la edad gestacional (aRR 0,96; IC del 95%: 0,78 a 1,18; evidencia de certeza moderada), 21 ensayos (2686 mujeres) que informaron este resultado. (77)

Parto prematuro (menos de 37 semanas): La evidencia de certeza moderada sugiere que probablemente haya poca o ninguna diferencia entre los grupos en los 15 ensayos (2141 mujeres) que informaron este resultado (aRR 0,96; IC del 95%: 0,83 a 1,12;). (77)

Resultados maternos:

No se conoce el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre el riesgo de **muerte materna** (aRR 1,11; IC del 95%: 0,18 a 7,02; cinco ensayos, 525 mujeres, **preeclampsia grave** (aRR 0,56; IC del 95% 0,15 a 2,02; 3 ensayos, 416 mujeres; **eclampsia** (aRR 0,52; IC del 95%: 0,13 a 2,06; 7 ensayos, 713 mujeres. (77)

Tres ensayos (332 mujeres) evaluaron **el síndrome HELLP** sin pruebas de una diferencia general (aRR 1,06; IC del 95%: 0,32 a 3,50. Para el resultado **morbilidad materna grave**, solo se informó edema pulmonar, sin pruebas de una diferencia general (aRR 1,22; IC del 95%: 0,13 a 11,75; dos ensayos, 325 mujeres. Hubo una reducción en la **necesidad de fármacos antihipertensivos adicionales** asociados con el uso de fármacos antihipertensivos, informada en 11 ensayos con 1385 mujeres (aRR 0,49; IC del 95%: 0,38 a 0,65. No hubo evidencia de una diferencia general en el riesgo de **aborto espontáneo** (aRR 0,46; IC del 95%: 0,18 a 1,15; 7 ensayos, 1058 mujeres. (77)

Probablemente haya poca o ninguna diferencia en el riesgo de **parto electivo** entre los grupos de fármacos antihipertensivos y placebo / ningún fármaco antihipertensivo según la evidencia de cuatro ensayos, 710 mujeres (aRR 0,93; IC del 95%: 0,84 a 1,04). (77)

No hay pruebas de una diferencia general en los siguientes resultados secundarios maternos: **cesárea** (aRR 0,93; IC del 95%: 0,84 a 1,03; 21 ensayos, 2724 mujeres; e **inducción del trabajo de parto** (aRR 0,93; IC del 95%: 0,75 -1,15; 5 ensayos, 563 mujeres, **ingreso hospitalario prenatal** (aRR 0,87; IC del 96%: 0,71 a 1,08; 4 ensayos con 455 mujeres, **desprendimiento de placenta** (aRR 1,49; IC del 95%: 0,70 a 3,17; 13 ensayos, 1568

mujeres, y **efectos secundarios maternos** (aRR 1,99; IC del 95%: 0,89 a 4,43; 11 ensayos, 934 mujeres. (77)

Resultados neonatales:

El tratamiento con fármacos antihipertensivos puede hacer poca o ninguna diferencia en el riesgo de **ingreso a la sala de recién nacidos o cuidados intensivos** en comparación con ningún tratamiento antihipertensivo o placebo en los diez ensayos (1570 recién nacidos) que informaron este resultado (aRR 1,01; IC del 95%: 0,83 a 1,22; Heterogeneidad: $Tau^2 = 0,03$; $Ji^2 = 13,48$, $gl = 9$ ($P = 0,14$); $I^2 = 33\%$. (77)

Parece haber una reducción a la mitad del riesgo de desarrollar **síndrome de dificultad respiratoria** asociado con el uso de fármacos antihipertensivos en seis ensayos que evaluaron 925 recién nacidos (aRR 0,53; IC del 95%: 0,29 a 0,99. Este efecto se observa en el subgrupo de betabloqueantes versus ningún fármaco antihipertensivo / placebo (tres ensayos, 412 bebés; aRR 0,32; IC del 95%: 0,13 a 0,83, sin evidencia de una diferencia general en los otros subgrupos de fármacos: (Prueba de diferencias de subgrupos: $Chi^2 = 4,11$, $gl = 3$ ($P = 0,25$), $I^2 = 27,0\%$. (77)

No hay pruebas de una diferencia general en los resultados neonatales restantes: **hipoglucemia neonatal** (aRR 0,77; IC del 95%: 0,51 a 1,15; seis ensayos, 962 recién nacidos, **bradicardia neonatal** (aRR 1,28; IC del 95%: 0,31 a 5,24; Tres ensayos, 418 recién nacidos, e **ictericia neonatal** (aRR 0,78; IC del 95%: 0,53 a 1,15; tres ensayos, 529 recién nacidos. (77)

Un fármaco hipertensivo frente a otro

En general, 29 ensayos con un total de 2774 mujeres compararon un fármaco antihipertensivo con otro. Para esta revisión, el grupo de fármacos de uso frecuente se considera control y se compara con todos los demás grupos de fármacos (por ejemplo, otros antihipertensivos versus metildopa, otros antihipertensivos versus bloqueadores de los canales de calcio y otros antihipertensivos versus betabloqueantes). (77)

Medidas de resultado primarias

Hipertensión severa.

Cualquier fármaco antihipertensivo versus metildopa: los betabloqueantes y los bloqueadores de los canales del calcio juntos en el metanálisis parecen ser más efectivos que la metildopa para evitar un episodio de hipertensión grave (RR 0,70; IC del 95%: 0,56 a 0,88; 11 ensayos, 638 mujeres. (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus bloqueadores de los canales de calcio: hay un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión grave cuando se comparan otros fármacos antihipertensivos junto con bloqueadores de los canales de calcio (RR 1,86; IC del 95%: 1,09 a 3,15; cinco ensayos, 223 mujeres). (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus betabloqueantes: no hay evidencia de una diferencia general en el riesgo de desarrollar hipertensión grave cuando se comparan la metildopa y los bloqueadores de los canales de calcio juntos con los betabloqueantes (RR: 1,18; IC del 95%: 0,95 a 1,48; diez ensayos, 692 mujeres. (77)

Proteinuria / preeclampsia

Cualquier fármaco antihipertensivo versus metildopa: no hay pruebas de una diferencia general en el riesgo de desarrollar proteinuria / preeclampsia cuando se comparan los betabloqueantes o los bloqueadores de los canales de calcio con metildopa (aRR 0,78; IC del 95%: 0,58 a 1,06; 11 ensayos, 997 mujeres. (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus bloqueadores de los canales de calcio: no hay pruebas de una diferencia general en el riesgo de desarrollar proteinuria / preeclampsia cuando se comparan fármacos alternativos con bloqueadores de los canales de calcio (aRR: 1,24; IC del 95%: 0,70 a 2,19; cinco ensayos, 375 mujeres. (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus betabloqueantes: no hay evidencia de una diferencia general en el riesgo de desarrollar proteinuria / preeclampsia cuando se comparan la metildopa y los bloqueadores de los canales de calcio juntos con los betabloqueantes (aRR: 1,21; IC del 95%: 0,88 a 1,67; 12 ensayos, 1107 mujeres. (77)

Total de muertes fetales o neonatales notificadas (incluido el aborto espontáneo)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus metildopa: no hay pruebas de una diferencia general en el riesgo de muerte del bebé (aRR: 0,77; IC del 95%: 0,52 a 1,14; 22 ensayos, 1711 bebés, cuando se comparó cualquier fármaco antihipertensivo con metildopa. (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus bloqueadores de los canales de calcio: no se encontraron pruebas de una diferencia general cuando se compararon los bloqueadores beta (metoprolol o labetalol), trinitrato de glicerilo, furosemida o metildopa con bloqueadores de los canales de calcio (aRR: 0,90; IC del 95%: 0,52 a 1,57; 9 ensayos, 700 bebés. (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus betabloqueantes: no hay evidencia de una diferencia general en el riesgo de muerte del bebé cuando la metildopa y los bloqueadores de los canales de calcio juntos se comparan con los betabloqueantes (aRR: 1,23; IC del 95%: 0,81 a 1,88; 19 ensayos, 1652 bebés. (77)

Pequeño para Edad gestacional

Cualquier fármaco antihipertensivo versus metildopa: sólo siete ensayos pequeños que evaluaron a 597 bebés informaron este resultado. No hay pruebas de una diferencia general en el riesgo de tener un bebé pequeño para la edad gestacional (aRR: 0,79; IC del 95%: 0,52 a 1,20; cuando se compararon otros fármacos antihipertensivos con metildopa. (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus bloqueadores de los canales de calcio: cuatro ensayos (200 mujeres) informaron este resultado. No hay pruebas de una diferencia general en el riesgo de tener un bebé pequeño para la edad gestacional (aRR: 1,05; IC del 95%: 0,64 a 1,73, cuando se compararon otros fármacos antihipertensivos con bloqueadores de los canales de calcio. (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus betabloqueantes: no hay evidencia de una diferencia general en el riesgo de tener un bebé pequeño para la edad gestacional cuando se comparan la metildopa y los bloqueadores de los canales de calcio juntos con los betabloqueantes (aRR: 1,13; IC del 95%: 0,80 a 1,60; 7 ensayos, 680 bebés. (77)

Parto prematuro (menos de 37 semanas)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus metildopa: solo 11 ensayos (835 mujeres) que compararon otros antihipertensivos con metildopa informaron este resultado, sin pruebas de una diferencia general entre los grupos (aRR: 0,91; IC del 95%: 0,68 a 1,22. (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus bloqueadores de los canales de calcio: seis ensayos pequeños (330 mujeres) informaron el parto prematuro, sin pruebas de una diferencia general entre los grupos (aRR: 0,85; IC del 95%: 0,59 a 1,23. (77)

Cualquier fármaco antihipertensivo versus betabloqueantes: no hay evidencia de una diferencia general en el riesgo de tener un parto prematuro cuando la metildopa y los bloqueadores de los canales de calcio juntos se comparan con los betabloqueantes (aRR: 1,22; IC del 95%: 0,90 a 1,66; nueve ensayos, 806 mujeres. (77)

Resultados secundarios:

Cualquier fármaco antihipertensivo versus metildopa: materno

El metaanálisis muestra una reducción en el riesgo de **cesárea**, informada por 13 ensayos con 1330 mujeres, cuando se comparan fármacos alternativos con metildopa (aRR 0,84; IC del 95%: 0,74 a 0,95. (77)

CHIPS fue un ensayo multicéntrico, se aleatorizaron mujeres de 14 + 0 a 33 + 6 semanas de gestación con hipertensión gestacional o crónica no proteinúrica, PA elevada (dBP en el consultorio, 90-105 o 85-105 mm Hg si tomaban antihipertensivos) y un feto vivo a un control menos estricto (100 mm Hg) o más estricto (85 mm Hg) de la PA. Es importante destacar que las mujeres debían tener presión arterial elevada persistentemente, ya sea en 2 visitas ambulatorias consecutivas o durante 4 horas en la misma visita. De las 981 mujeres en el análisis de CHIPS, 493 estaban en un control menos estricto y 488 en un control estricto. En resumen, había 736 (74,6%) mujeres con hipertensión crónica y 251 (25,4%) con hipertensión gestacional. Al inicio del estudio, los grupos de control menos estrictos y estrictos fueron similares. La PA basal era 140/92 mm Hg, pero solo <20% había experimentado hipertensión grave al principio del embarazo índice. Poco más de la mitad de las mujeres (566; 57,3%) estaban en tratamiento antihipertensivo, generalmente (> 80%) labetalol o metildopa en igual medida, independientemente del tipo de antihipertensivo. (78)

Resultados perinatales:

El efecto del control menos estricto (versus estricto) sobre el resultado perinatal primario no difirió entre los grupos de tratamiento asignados al azar en diferentes edades gestacionales ($P=0,724$; OR ajustado, 1,01 [0,75-1,34]. Sin embargo, hubo una interacción significativa entre el grupo de tratamiento y la edad gestacional para el peso al nacer <percentil 10 ($P=0,028$) y una tendencia hacia más partos prematuros; sin embargo, no se observó ningún efecto significativo ($P=0,061$). Un control menos estricto (versus estricto) se asoció con menos bebés con peso al nacer <percentil 10 a las <18 semanas (OR, 0,30 [0,14-0,65]) con un efecto similar, no significativo observado entre las 18 y 23 semanas (OR, 0,63 [0,30-1,34]) pero ningún efecto obvio a las 24 a 29 o más de 30 semanas. Un control menos estricto (versus estricto) se asoció con un aumento no significativo en el parto prematuro a las <18 semanas (OR, 1,72 [0,91-3,27])

ya las 18 a 23 semanas (OR, 1,73 [0,95–3,15]), sin efectos significativos a partir de las 24 semanas. Se observó un patrón similar para el parto a <34 semanas, pero los resultados no alcanzaron significación estadística ($P = 0,567$ para los subgrupos de hipertensión crónica y gestacional). (78)

En CHIPS, 213 mujeres dieron a luz espontáneamente (21,7%), 442 fueron inducidas (45,1%) y 323 tuvieron una cesárea antes del parto (32,9%). La relación entre un control menos estricto (versus estricto) a las <24 semanas y un aumento en el parto prematuro se limitó a un efecto sobre iatrogénico (es decir, parto inducido o electivo; $P = 0,063$) y no parto prematuro espontáneo ($P = 0,329$). (78)

Resultados maternos:

Las mujeres con un control menos estricto (versus estricto) tenían una hipertensión más grave en general (OR, 1,82 [1,36–2,44]) y, en particular, a las <18 semanas (OR, 2,49 [1,34–4,63]) y de 18 a 23 semanas. (OR, 2,43 [1,30–4,55]), con una interacción no significativa demostrada con la edad gestacional ($P = 0,336$). (78)

Una revisión sistemática tuvo el objetivo de evaluar si los betabloqueantes orales son mejores que el placebo, o ningún betabloqueante, y si tienen ventajas sobre otros antihipertensivos, para las mujeres con hipertensión gestacional leve a moderada. Se incluyeron a mujeres con hipertensión leve a moderada durante el embarazo, cualquiera que sea su definición. Se incluyen 29 ECA (aproximadamente 2500 mujeres). Trece ensayos (1480 mujeres) compararon betabloqueantes con placebo o ningún betabloqueante. Se realizaron las siguientes intervenciones, comparaciones de:

- a. Betabloqueantes orales (incluido labetalol) con placebo o ningún tratamiento, o
- b. Betabloqueantes orales (incluido labetalol) con otro tratamiento farmacológico antihipertensivo. (79)

A. Betabloqueantes versus placebo o ningún betabloqueante:

Trece ensayos (1480 mujeres) compararon betabloqueantes con placebo o ningún betabloqueante. Los betabloqueantes orales redujeron sustancialmente la incidencia de hipertensión grave (riesgo relativo (RR) 0,37; IC del 95%: 0,26 a 0,53; un ensayo, $N = 1128$ mujeres) y la necesidad de fármacos antihipertensivos adicionales (RR 0,44, 95%). % IC: 0,31 a 0,62; 7 ensayos, $N = 856$ mujeres). Esto no pareció reflejarse en ningún efecto general sobre la proteinuria (RR 0,86; IC del 95%: 0,68 a 1,08; 11 ensayos, $N = 1340$ mujeres) o la cesárea (RR 0,95; IC del 95%: 0,80 a 1,12; 12 ensayos, $N = 1392$ mujeres), aunque no se ha excluido un aumento o una disminución moderada de cualquiera de ellos. El número de ingresos al hospital antes del parto también se redujo (RR 0,77; IC del 95%: 0,64 a 0,93; tres ensayos, $N = 291$ mujeres). La incidencia de lactantes pequeños para la edad gestacional. Para los doce ensayos que informaron este resultado, el RR resumido es 1,36; IC del 95%: 1,02 a 1,82 (12 ensayos, $N = 1346$ mujeres). (79)

Los betabloqueantes pueden reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (RR 0,29; IC del 95%: 0,12 a 0,67; cuatro ensayos, $N = 567$ mujeres) según los datos de los cuatro ensayos que informaron este resultado, aunque no hay una influencia aparente sobre la incidencia de parto prematuro (RR 1,00; IC del 95%: 0,76 a 1,30; 8 ensayos, $N = 962$ mujeres). (79)

B. Betabloqueantes versus otros agentes antihipertensivos

Trece ensayos (854 mujeres) compararon betabloqueantes con metildopa. No hay claras ventajas o desventajas maternas o perinatales asociadas con los betabloqueantes orales, en comparación con la metildopa. (79)

Cuando se compararon los betabloqueantes con cualquier otro fármaco antihipertensivo, los betabloqueantes se asociaron con un riesgo menor de lactantes pequeños para la edad gestacional, y este efecto estuvo al límite de la significación estadística (RR 0,69; IC del 95%: 0,48 a 0,99; 7 ensayos, N = 485 mujeres). (79)

Los betabloqueantes orales reducen la incidencia de hipertensión grave y la necesidad de tratamiento antihipertensivo adicional. (79)

Una revisión sistemática que tuvo el objetivo de comparar el control estricto versus muy estricto de la hipertensión gestacional leve a moderada preexistente o no proteinúrica. Se incluyeron a mujeres embarazadas con hipertensión gestacional leve o moderada preexistente o no proteinúrica. Se definió como hipertensión leve es una presión arterial sistólica de 140 mmHg a 159 mmHg y una presión arterial diastólica de 90 mmHg a 99 mmHg; la hipertensión moderada es una PAS de 160 mmHg a 169 mmHg y una PAD de 100 mmHg a 109 mmHg. Se realizaron las siguientes intervenciones, control estricto de la PAS por debajo de 140 mmHg y la PAD por debajo de 90 mmHg versus un control muy estricto de la presión arterial con un nivel objetivo de 130/80 mmHg o menos. Se incluyeron 2 estudios con 256 participantes con hipertensión gestacional leve a moderada preexistente o no proteinúrica. (80)

Resultados maternos:

No hubo diferencias en la incidencia de preeclampsia grave, cuando se compararon los grupos estrechos y muy estrechos (cociente de riesgos (CR) 1,28; IC del 95%: 0,97 a 1,70). El número de muertes perinatales no fue significativamente diferente entre los grupos estrecho y muy estrecho (RR 1,48; IC del 95%: 0,25 a 8,74). No se informaron casos de eclampsia, accidente cerebrovascular o muerte materna en los resultados de los ensayos incluidos. Más mujeres del grupo reducido fueron hospitalizadas durante el embarazo (RR 2,53; IC del 95%: 1,14 a 5,63; un ensayo, 125 participantes). Entre los grupos de control estricto y muy estricto no hubo pruebas de una diferencia en otras medidas de resultado que incluyeron el sufrimiento fetal, la RCIU, el ingreso neonatal a la UCIN, la mortalidad perinatal, la inducción del trabajo de parto y el parto por cesárea. (80)

Resultados perinatales

En un estudio se informó un caso de sufrimiento fetal antes del parto; esto se observó en el grupo de control muy estricto (RR 0,33; IC del 95%: 0,01 a 7,90; 125 participantes). (80)

La edad gestacional al momento del parto tuvo una diferencia media no significativa de -0,15 semanas entre los grupos de control estricto y muy estricto (diferencia de medias (DM) -0,15; IC del 95%: -1,52 a 1,21; efectos aleatorios ($T^2 = 0,75$; $I^2 = 77\%$); dos ensayos, 256 participantes). (80)

Hubo una diferencia no significativa en el peso al nacer entre el grupo de control ajustado y muy estricto (DM -100,00 gramos; IC del 95%: -363,69 a 163,69; un ensayo, 125 participantes). (80)

Un ECA, doble ciego se incluyeron mujeres embarazadas con menos de 35 semanas de edad gestacional, con el objetivo de investigar si el tratamiento temprano de la hipertensión durante el embarazo tendría un efecto beneficioso sobre el resultado del embarazo, se incluyeron mujeres que presentaban una presión arterial diastólica de 85-99 mmHg antes de la semana 35 de embarazo, fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento con pindolol o con un placebo. Se asignaron en 2 grupos 30 en el grupo de pindolol y 30 en el grupo placebo. (81)

Resultados maternos:

Las pacientes del grupo de Pindolol tendieron a presentar una mejor evolución durante el embarazo en comparación con las del grupo de placebo: una menor tasa de casos de novo de proteinuria (3,3% frente a 10,0%), menos días de hospitalización especialmente antes del parto ($4,3 \pm 6,0$ frente a $6,2 \pm 9,3$), menor PAS y PAD antes del parto ($124,7 \pm 16/82,2 \pm 9,9$ vs $131,4 \pm 15,8/86,3 \pm 10,5$ mmHg), y una semana gestacional más avanzada en el momento del parto ($37,3 \pm 2,5$ frente a $36,7 \pm 2,9$). Sólo la tasa de cesárea fue mayor en el grupo de Pindolol (40,0% frente a 30,0%). La puntuación de gravedad también fue menor en el grupo de Pindolol ($0,37 \pm 0,2$ vs $0,43 \pm 0,3$). Sin embargo, todas estas diferencias no alcanzaron significación estadística. No hubo efectos secundarios manifiestos a lo largo del período de seguimiento en ninguno de los pacientes. (81)

Resultados neonatales:

El peso medio al nacer tendió a ser mayor en el grupo de Pindolol que en el grupo de Placebo (2859 ± 779 vs 2568 ± 620 g; $p = 0.12$). En cuanto a otras variables de resultado, a saber, la puntuación de Apgar, la frecuencia respiratoria y cardíaca en el parto, la hipoglucemia y la ictericia durante las primeras 24 horas- las diferencias entre los dos grupos de tratamiento fueron inconsistentes y no significativas. La tasa de recién nacidos con al menos una variable de resultado en el rango desfavorable fue prácticamente idéntica en los dos grupos (24,1% frente a 23,3%). (5)

La puntuación de gravedad de los dos grupos también fue prácticamente idéntica ($0,16 \pm 0,2$ y $0,15 \pm 0,2$). Una muerte fetal en el grupo de grupo de Pindolol, se debió a una amniocentesis traumática y fue por lo que claramente no tuvo relación con el tratamiento. (81)

Tabla 11. Resumen de la evidencia GRADE del uso de antihipertensivos comparado con no usarlos en embarazadas de ≤ 37 semanas de gestación con preeclampsia.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dar Tratamiento	No dar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipertensión Severa												
20	ensayos aleatorios	no es serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	125/1336 (9.4%)	242/1222 (19.8%)	RR 0.49 (0.40 a 0.60)	101 menos por 1,000 (de 119 menos a 79 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Proteinuria/Pre-eclampsia												
23	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	251/1476 (17.0%)	255/1375 (18.5%)	RR 0.92 (0.75 a 1.14)	15 menos por 1,000 (de 46 menos a 26 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Muerte Fetal.												
29	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	47/1749 (2.7%)	66/1616 (4.1%)	RR 0.72 (0.50 a 1.04)	11 menos por 1,000 (de 20 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Tamaño para Edad Gestacional.												
21	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	215/1410 (15.2%)	194/1276 (15.2%)	RR 0.96 (1410.00 a 1276.00)	6 menos por 1,000 (de 1,000 más a 1,000 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Nacimiento pre-término.												
15	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	289/1135 (25.5%)	279/1006 (27.7%)	RR 0.96 (0.83 a 1.12)	11 menos por 1,000 (de 47 menos a 33 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Fuente: Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 27] ;(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002252.pub4/full>

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Sesgo de seguimiento de participantes y personal.
- b. I cuadrado del 64%
- c. Posible riesgo de publicación.
- d. Cruza línea de no efecto.



Pregunta 8. ¿Cuáles son los antihipertensivos de primera línea para el manejo de crisis hipertensivas en pacientes con preeclampsia?

Recomendación: En pacientes con preeclampsia y crisis hipertensiva se recomienda ofrecer hidralazina o labetalol o nifedipina para el control de la presión arterial.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica

- 1- No se encontraron diferencias significativas entre los fármacos utilizados para lograr el control de la presión arterial objetivo.
- 2- Los efectos adversos (hipotensión y taquicardia) son mayores con el uso de hidralazina.
- 3- La taquicardia y palpitaciones son menos frecuentes con el uso de labetalol.
- 4- La nifedipina por utilizar para el manejo de la crisis hipertensiva en pacientes con preeclampsia debe ser en presentación de 10 mg vía oral.
- 5- Al utilizar nifedipina para el manejo de la crisis hipertensiva debe evitarse el uso de nifedipina de liberación lenta.

Resumen de la evidencia

En el embarazo normal se observan cambios importantes en la presión arterial (82). Al principio, la presión arterial de la gestante desciende, principalmente debido a una relajación general de los músculos dentro de los vasos sanguíneos (83). Se incrementa también el gasto cardíaco.

Posteriormente, hacia la mitad del embarazo, la presión arterial sube lentamente hasta que, a término, la presión arterial se acerca al nivel que tenía antes del embarazo. La presión arterial durante el embarazo puede verse influenciada por muchos otros factores, como la hora del día, la actividad física, la posición y la ansiedad. Los aumentos moderados de la presión arterial por sí solos pueden tener poco efecto sobre el resultado del embarazo, pero la presión arterial alta a menudo se asocia con otras complicaciones. De estos, el más común es la preeclampsia.

La preeclampsia es un trastorno multisistémico del embarazo que comúnmente se presenta con aumento de la presión arterial y proteinuria (84), y ocurre entre el dos y el ocho por ciento de los embarazos (85). Aunque el desenlace para la mayoría de estos embarazos es bueno, las mujeres con preeclampsia están en mayor riesgo de desarrollar problemas graves, como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, anomalías del sistema de coagulación, accidente cerebrovascular, parto prematuro (nacimiento antes de las 37 semanas completas), mortinato o muerte del bebé en las primeras semanas de vida (82).

Una vez que la presión arterial alcanza los 170 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica, la mujer corre un mayor riesgo de sufrir efectos nocivos. Por lo tanto, existe un consenso de que debe recibir medicamentos antihipertensivos para bajar su presión arterial y que debe estar en un

hospital. El objetivo del tratamiento es lograr rápidamente una reducción progresiva de la presión arterial hasta alcanzar niveles seguros para el binomio madre-feto, pero evitando cualquier caída brusca que por sí misma pueda causar empeoramiento clínico con mareos o sufrimiento fetal.

Los fármacos recomendados con más frecuencia incluyen hidralazina, labetalol y nifedipina (86–90). Estos fármacos también de beneficio en entornos de cuidados intensivos (89)

No hay evidencia clara de que un antihipertensivo sea preferible a los demás para mejorar el resultado de las mujeres con presión arterial muy alta durante el embarazo y sus bebés (82).

En general, los efectos secundarios maternos son iguales a los del estado no embarazada. Todos los fármacos utilizados para tratar la hipertensión durante el embarazo atraviesan la placenta, por lo que pueden afectar al feto directamente por su acción dentro de la circulación fetal, o indirectamente por su efecto sobre la perfusión uteroplacentaria.

Una vez que se controla la presión arterial, en muchos casos se tomará la decisión de dar a luz al bebé bastante pronto, especialmente si el embarazo está a término o cerca de él. Si el bebé es muy prematuro, la presión arterial responde bien al tratamiento inicial y no hay otros factores que lo compliquen, se puede continuar con el embarazo con la esperanza de que esto mejore el resultado para el bebé (82).

Un metaanálisis en red (91) en el que se incluyeron 51 estudios en la revisión sistemática y 46 en el metaanálisis, también encontró que no se observaron diferencias significativas en el número de pacientes que alcanzaron la presión arterial objetivo entre ninguno de los fármacos. Diazóxido [-15 (-20,6, -9,4)], nicardipina [-11,8 (-22,3, -1,2)], nifedipina / celastrol [-19,3 (-27,4, -11,1)], nifedipina / vitamina D [-17,1 (-25,7, -9,7)], se observó que nifedipina / resveratrol [-13,9 (-22,6, -5,2)] y trinitrato de glicerilo [-33,8 (-36,7, -31)] alcanzaron la PA objetivo (en minutos) más rápidamente que la hidralazina.

Un dato importante es que este estudio encontró que la nifedipina requirió menos dosis que la hidralazina para lograr la PA objetivo. El trinitrato de glicerilo y el labetalol se asociaron con menos incidencias de taquicardia y palpitaciones, respectivamente, que la hidralazina. El análisis secuencial del ensayo concluyó con pruebas adecuadas para la hidralazina y la nifedipina en comparación con el labetalol.

Se analizaron por separado diferentes desenlaces con el uso comparado de diferentes clases de antihipertensivos y no se encontraron diferencias en los efectos al utilizar cualquiera de los antihipertensivos comparados. Ver tablas GRADE.

Tabla 12. Resumen de la evidencia del uso de antihipertensivos comparado con otro antihipertensivo.

Comparaciones	Riesgos comparativos ilustrativos (intervalos de confianza del 95%)		Estimación del efecto y calidad de la evidencia para comparaciones directas	Estimación del efecto y calidad de la evidencia para las comparaciones de tratamientos mixtos
	Riesgo asumido ^a	Riesgo correspondiente ^b		
Número de pacientes que alcanzaron la PA objetivo con labetalol en comparación con hidralazina	881 por 1000	914 por 1000 (833 a 956)	1,4 [0,7, 2,8] ⊕⊕⊕⊖ Moderado ^c	2.3 [0.3, 15.8] ⊕⊕⊕⊖ Bajo ^{c, d}
Número de pacientes que alcanzaron la PA objetivo con nifedipina en comparación con hidralazina	881 por 1000	964 por 1000 (833 a 992)	3.7 [0.7, 18.8] ⊕⊕⊖⊖ Bajo ^{c, e}	2.1 [0.9, 5.2] ⊕⊕⊖⊖ Bajo ^{c, e}
Número de dosis necesarias para alcanzar la PA objetivo con nifedipina en comparación con hidralazina	N / A	N / A	-0,1 [-1,1, 1] ⊕⊖⊖⊖ Muy bajo ^{c, d, e}	-0,4 [-0,7, -0,1] ⊕⊖⊖⊖ Muy bajo ^{c, d, e}
Tiempo para alcanzar la PA objetivo con trinitrato de glicerilo en comparación con hidralazina	N / A	N / A	-33,8 [-36,7, -31] ND	-33,8 [-36,7, -31] ND
Tiempo para alcanzar la PA objetivo con nicardipina en comparación con hidralazina	N / A	N / A	-1,3 [-3,9, 1,3] ND	-11,8 [-22,3, -1,2] ND
Tiempo para alcanzar la PA objetivo con diazóxido en comparación con hidralazina	N / A	N / A	-15 [-20,6, -9,4] ND	-15 [-20,6, -9,4] ND
Tiempo para alcanzar la PA objetivo con nifedipina / celastrol en comparación con hidralazina	N / A	N / A	-21 [-24, -17,8] ND	-19,3 [-27,4, -11,1] ND
Tiempo para alcanzar la PA objetivo con nifedipina / vitamina D en comparación con hidralazina	N / A	N / A	-19,3 [-22,2, -16,6] ND	-17,7 [-25,7, -9,7] ND
Tiempo para alcanzar la PA objetivo con nifedipina / resveratrol en comparación con hidralazina	N / A	N / A	-15,5 [-19,8, -11,1] ND	-13,9 [-22,6, -5,2] ND

Fuente: Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Br J Clin Pharmacol. 2018 Sep;84(9):1906–16.

^a El riesgo asumido fue la mediana del riesgo del grupo de control en los estudios para las variables categóricas.

^b Calculado solo para los resultados categóricos basados en el riesgo asumido.

^c Se rebajó un nivel por incluir estudios con alto riesgo de sesgo.

^d Se rebajó un nivel porque no se pudo descartar el sesgo de publicación.

^e Se rebajó un nivel por serias limitaciones en la precisión de las estimaciones.

BP, presión arterial; NA, no evaluado ya que la evaluación de riesgo se realizó solo para la variable categórica; ND, no determinado debido a limitaciones muy serias en la precisión de las estimaciones, no se pudo evaluar el sesgo de publicación y el alto riesgo de sesgo y la estimación se derivó de un solo estudio.

Tabla 13. Resumen de la evidencia GRADE del uso de labetalol comparado con hidralazina la prevención de desenlaces maternos y fetales.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	labetalol	hidralazina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad materna												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	0/100 (0.0%)	0/100 (0.0%)	no estimable		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Eclampsia												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	0/110 (0.0%)	0/110 (0.0%)	no estimable		⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Muerte fetal o neonatal												
4	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,c}	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	3/141 (2.1%)	4/133 (3.0%)	RR 0.75 (0.17 a 3.21)	8 menos por 1,000 (de 25 menos a 66 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Abrupto de placenta												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	1/100 (1.0%)	2/100 (2.0%)	RR 0.50 (0.05 a 5.43)	10 menos por 1,000 (de 19 menos a 89 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Fuente: Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 31;2013(7):CD001449.
 CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; Explicaciones: a. Existe falta de cegamiento de participantes y datos incompletos, b. Muestra y pequeña y no hubo eventos c. No está claro si hubo o no aleatorización u ocultamiento de la asignación, d. El IC 95% cruza la línea de no efecto

Tabla 14. Resumen de la evidencia GRADE del uso de bloqueadores de canales de calcio comparado con hidralazina para la prevención de desenlaces maternos y fetales.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	bloqueadores de canales de calcio	hidralazina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipotensión												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	2/127 (1.6%)	0/122 (0.0%)	RR 2.92 (0.32 a 26.90)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Efectos Adversos												
4	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	25/147 (17.0%)	28/139 (20.1%)	RR 0.81 (0.52 a 1.25)	38 menos por 1,000 (de 97 menos a 50 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Muerte fetal o Neonatal												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	6/83 (7.2%)	4/78 (5.1%)	RR 1.36 (0.42 a 4.41)	18 más por 1,000 (de 30 menos a 175 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Fuente: Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 31;2013(7):CD001449.
 CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; Explicaciones: a. Falta de aleatorización u ocultamiento de la asignación; b. Falta de cegamiento de los participantes o datos incompletos; c. Intervalo de confianza muy amplio; d. Intervalo de confianza cruza la línea de no efecto

Tabla 15. Resumen de la evidencia GRADE del uso de labetalol comparado con bloqueadores de canales para la prevención de desenlaces maternos y fetales.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	labetalol	bloqueadores de canales de calcio	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eclampsia												
2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,c,d}	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	1/35 (2.9%)	2/35 (5.7%)	RR 0.72 (0.05 a 10.26)	16 menos por 1,000 (de 54 menos a 529 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Persistencia de la Presión Arterial Elevada												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	16/55 (29.1%)	14/55 (25.5%)	RR 1.14 (0.62 a 2.09)	36 más por 1,000 (de 97 menos a 277 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Náuseas												
1	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	1/30 (3.3%)	1/30 (3.3%)	RR 1.00 (0.07 a 15.26)	0 menos por 1,000 (de 31 menos a 475 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Moderada taquicardia												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,b,e}	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	0/10 (0.0%)	1/10 (10.0%)	RR 0.33 (0.02 a 7.32)	67 menos por 1,000 (de 98 menos a 632 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

Fuente: Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 31;2013(7):CD001449.
 CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo. **Explicaciones:** a. Falta de aleatorización u ocultamiento de la asignación. b. Falta de cegamiento de los participantes o datos incompletos. c. Intervalo de confianza muy amplio. d. Intervalo de confianza cruza la línea de no efecto. e. No está claro si hubo o no aleatorización de los participantes

Tabla 16. Resumen de la evidencia GRADE del uso de labetalol comparado con metildopa para el control de la crisis hipertensiva en pacientes con preeclampsia.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	labetalol	metildopa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Presión alta persistente												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	20/38 (52.6%)	15/34 (44.1%)	RR 1.19 (0.74 a 1.94)	84 más por 1,000 (de 115 menos a 415 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Cambio de fármaco debido a efectos secundarios												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	4/38 (10.5%)	0/34 (0.0%)	RR 8.08 (0.45 a 144.73)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Muerte fetal y neonatal												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	2/38 (5.3%)	0/34 (0.0%)	RR 4.49 (0.22 a 90.30)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Fuente: Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 31;2013(7):CD001449.
 CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo
Explicaciones: a. Falta de cegamiento de los participantes o datos incompletos; b. No está claro si hubo o no aleatorización de los participantes; c. Intervalo de confianza cruza la línea de no efecto; d. Intervalo de confianza muy amplio

Pregunta 9. ¿Cuáles son los fármacos de primera línea recomendados para la prevención de la eclampsia?

Recomendación

Se recomienda la indicación de sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia en las mujeres con preeclampsia.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Resumen de la evidencia

La eclampsia, definida como la aparición de una o más convulsiones (ataques) en asociación con el síndrome de preeclampsia, es una complicación rara pero grave. En el Reino Unido se asocia con uno de cada 2000 partos (92), mientras que en los países de ingresos bajos y medios se complica entre uno de cada 100 y uno de cada 1700 partos (93). La eclampsia probablemente representa 50 000 muertes al año en todo el mundo, lo que representa aproximadamente el 10% de las muertes maternas directas (94). Un objetivo de la atención prenatal es detectar la preeclampsia con la esperanza de que la aparición de complicaciones graves (incluida la eclampsia) se pueda retrasar o prevenir.

La prevención primaria de la eclampsia evita que las mujeres desarrollen preeclampsia. Una vez que la mujer tiene preeclampsia, la prevención es prevenir la progresión a la eclampsia.

El sulfato de magnesio es el anticonvulsivo de elección para el tratamiento de las mujeres con eclampsia, ya que es mejor que el diazepam (95), la fenitoína (96) o el cóctel lítico (97).

Los anticonvulsivos se introdujeron para las mujeres con preeclampsia con la creencia de que evitarían la primera convulsión y, por lo tanto, mejorarían el resultado. Es difícil predecir quién está en riesgo de una convulsión ecláptica, ya que solo alrededor del 1% al 2% de las personas con preeclampsia incluso grave tendrán una convulsión. Esto ha contribuido a la amplia variación en las políticas para los anticonvulsivos profilácticos (98). En los EE. UU., Por ejemplo, se estima que el 5% de las mujeres embarazadas reciben sulfato de magnesio antes del parto (99), mientras que en el Reino Unido una cuarta parte de los obstetras no usa ningún anticonvulsivo profiláctico y solo el 40% informa que usa sulfato de magnesio (100).

La dosis de carga suele ser de 4 g administrados durante unos minutos, ya sea por inyección intravenosa o una infusión corta. Sin embargo, se han recomendado 6 g (101) mientras que otros omiten una dosis de carga intravenosa cuando se utiliza el régimen de mantenimiento intramuscular (102). El régimen intramuscular tradicional comienza con 10 g por inyección intramuscular (administrados como 5 g en cada glúteo) combinados con la dosis de carga intravenosa de 4 g, y el régimen de mantenimiento es luego 5 g por inyección intramuscular cada cuatro horas (103,104). Para el régimen intravenoso, el régimen de mantenimiento con sulfato de magnesio suele ser una infusión de 1 g / hora (105), aunque se han recomendado 2 g / hora (106,107). La duración de la terapia suele ser de 24 horas en total. Las alternativas son continuar hasta 24 horas después del parto o suspender el tratamiento después de 12 horas, a

menos que haya una indicación específica para continuar. Los regímenes alternativos para el sulfato de magnesio están cubiertos por una revisión Cochrane separada (108), (109).

Un estudio encontró que el sulfato de magnesio reduce en más de la mitad el riesgo de eclampsia, y probablemente reduce la muerte materna. No hay un efecto claro en el resultado después del alta hospitalaria. Un cuarto de las mujeres informan sobre efectos secundarios con el sulfato de magnesio(109).

Un ensayo clínico aleatorio mostró que hubo significativamente menos convulsiones eclámpticas entre las mujeres asignadas sulfato de magnesio que entre los asignados a placebo (40, 0.8%, vs 96, 19%; es decir, 11 menos mujeres con eclampsia por cada 1000 mujeres, IC del 95% 7 a 16 mujeres; p <0.0001; tabla 6). Esto representa un 58% menor riesgo relativo de eclampsia (95% CI 40-71% reducción), NNT 91 (IC del 95%: 63-143). El NNT para mujeres con preeclampsia grave fue 63 (IC del 95% 38-181) y para aquellos sin preeclampsia grave fue 109 (IC del 95%: 72-225). (110)

Tabla 17. Resumen de la evidencia GRADE del sulfato de magnesio comparado con placebo para prevención de la eclampsia y otros desenlaces maternos y fetales.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	sulfato de magnesio	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Muerte materna (evaluado con : Riesgo Relativo)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	11/5400 (0.2%)	21/5395 (0.4%)	RR 0.54 (0.26 a 1.10)	2 menos por 1,000 (de 3 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Preeclampsia severa (evaluado con : Diferencia de riesgo)												
3	ensayos aleatorios	serio ^{b,c}	serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	17/1754 (1.0%)	48/1801 (2.7%)	RD -0.02 (-0.03 a -0.01)	20 menos por 1,000 (de 30 menos a 10 menos) ^e	⊕⊕○○○ Baja	CRÍTICO
Obito fetal												
3	ensayos aleatorios	serio ^{b,c}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	424/5003 (8.5%)	426/4958 (8.6%)	RR 0.99 (0.87 a 1.12)	1 menos por 1,000 (de 11 menos a 10 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Eclampsia												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	40/5055 (0.8%)	96/5055 (1.9%)	RR 0.42 (0.29 a 0.60)	11 menos por 1,000 (de 13 menos a 8 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Fuente: a) Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 1];(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000025.pub2/full>. b) D A, G C, L D, B F, J M, J N, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2021 Nov 25];359(9321). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057549/>

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. IC 95% cruza la línea de no efecto, b. Falta de ocultamiento de la asignación, c. No está claro si hubo secuenciación aleatoria, d. Moderada heterogeneidad I² = 67%
e. Se usa la Diferencia del Riesgo



Tabla 18. Resumen de la evidencia GRADE del sulfato de magnesio comparado con fenitoína para prevenir la eclampsia y otros desenlaces fetales

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	sulfato de magnesio	fenitoína	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eclampsia (seguimiento: media 26 meses ; evaluado con : Riesgo Relativo)												
3	ensayos aleatorios	Serio a, b, c	no es serio	no es serio	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación fuerte asociación d	0/1134 (0.0%)	12/1157 (1.0%)	RR 0.08 (0.01 a 0.60)	10 menos por 1,000 (de 10 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Obito fetal (seguimiento: media 18 meses ; evaluado con : Riesgo Relativo)												
1	ensayos aleatorios	Serio a, b, c	no es serio	no es serio	Serio e	ninguno	9/1064 (0.8%)	15/1101 (1.4%)	RR 0.62 (0.27 a 1.41)	5 menos por 1,000 (de 10 menos a 6 más)	⊕⊕○⊕○ Baja	CRÍTICO
Muerte neonatal (seguimiento: media 18 meses; evaluado con : Riesgo Relativo)												
1	ensayos aleatorios	Serio a, b, c	no es serio	no es serio	Serio e	ninguno	1/1064 (0.1%)	4/1101 (0.4%)	RR 0.26 (0.03 a 2.31)	3 menos por 1,000 (de 4 menos a 5 más)	⊕⊕○⊕○ Baja	CRÍTICO

Fuente: Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 1];(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000025.pub2/full>
 CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. No está claro si hubo aleatorización en uno de los estudios
- b. No está claro si hubo ocultamiento de la asignación en uno de los estudios
- c. Falta de cegamiento de los desenlaces
- d. Existe sospecha de sesgo de publicación. Funel plot asimétrico
- e. El IC 95% cruza la línea de no efecto

Tabla 19. Resumen de evidencia GRADE del uso de sulfato de magnesio comparado con nimodipina para prevenir la eclampsia en mujeres con preeclampsia

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	sulfato de magnesio	nimodipina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eclampsia (seguimiento: media 26 meses; evaluado con: RR)												
1	ensayos aleatorios	Serio a, b, c, d	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	7/831 (0.8%)	21/819 (2.6%)	RR 0.33 (0.14 a 0.77)	17 menos por 1,000 (de 22 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Fuente: Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 1];(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000025.pub2/full>
 CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. No está claro si hubo aleatorización en uno de los estudios
- b. No está claro si hubo ocultamiento de la asignación en uno de los estudios
- c. Falta de cegamiento de los desenlaces
- d. No está claro el riesgo de sesgo por datos incompletos



Pregunta 10. ¿En pacientes con Síndrome de HELLP, está recomendado el uso de corticoesteroides para reducir la mortalidad materna?

Recomendación: No se recomienda el uso de corticoesteroides en el Síndrome de HELLP, para reducir la mortalidad materna. (Calidad de evidencia: Baja)

Fuerza de la recomendación: Condicional en contra

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

Resumen de la evidencia

La preeclampsia (también denominada hipertensión gestacional con proteinuria o hipertensión proteinúrica) es una complicación grave del embarazo caracterizada por un aumento de la presión arterial y proteínas en la orina. Se desarrolla en el 5% al 7% de los embarazos y se asocia con resultados maternos y perinatales deficientes. El síndrome HELLP es una manifestación grave de la preeclampsia y complica aproximadamente del 0,5% al 0,9% de todos los embarazos y del 10% al 20% de los casos con preeclampsia grave. (111)

El pico de máxima incidencia es entre la semana 27 y 37 de edad gestacional. La mortalidad materna es del 1 al 24 % y la mortalidad fetal es del 7 a la 34 semana de edad gestacional. Los factores de riesgo son multiparidad, edad materna mayor de 25 semanas, raza blanca y antecedentes de abortos. (2) Para diagnosticar el síndrome HELLP, debe haber hemólisis microangiopática, trombocitopenia y anomalías de la función hepática. (111) El inicio de la enfermedad es rápido, el 50 % de los casos es precedida por edema generalizado y aumento desproporcionado de peso. El dolor abdominal en el epigastrio e hipocondrio derecho es el síntoma más común. Otras manifestaciones son cefalea, visión borrosa, náusea, vómitos y malestar general. (112)

Sin embargo, no hay consenso sobre qué umbrales específicos utilizar para los valores hematológicos y bioquímicos al establecer el diagnóstico del síndrome HELLP. Sibai ha utilizado los siguientes criterios: hemólisis demostrada mediante un frotis periférico anormal, lactato deshidrogenasa (LDH) mayor de 600 UI/l o bilirrubina total mayor de 20,52 $\mu\text{mol/l}$; enzimas hepáticas elevadas demostradas mediante un valor de aspartato transaminasa (AST) mayor de 70 UI/l y plaquetas menores de 100 000 células/ mm^3 . (111)

Martin define el síndrome HELLP como hemólisis demostrada por un aumento en el nivel de LDH y anemia progresiva; disfunción hepática demostrada por un nivel de LDH mayor de 600 UI/l; enzimas hepáticas elevadas demostradas por la presencia de AST mayor de 40 UI/l y alanina transaminasa (ALT) mayor de 40 UI/l, o ambas; y trombocitopenia demostrada por un nadir plaquetario menor de 150 000 células/ mm^3 . La presencia del síndrome HELLP se asocia con mortalidad y morbilidad materna significativas, incluida la insuficiencia renal y hepática agudas, la coagulopatía intravascular diseminada, el edema pulmonar, el accidente cerebrovascular y la sepsis. Además, la morbilidad y la mortalidad perinatales también son marcadamente altas y se relacionan principalmente con las complicaciones de la prematuridad y el retraso del crecimiento. Aproximadamente, el 70% de los embarazos complicados por el

síndrome HELLP requieren de un parto prematuro y el 15% ocurre a una edad gestacional extremadamente prematura (antes de las 27 semanas completas de gestación). (111)

El síndrome HELLP es una de las formas más graves de preeclampsia y agrava el pronóstico tanto materno como perinatal. El síndrome HELLP se puede diagnosticar durante el embarazo o en el período posparto y se asocia con mayores riesgos maternos, que incluyen hematoma hepático, insuficiencia o ruptura, edema pulmonar, insuficiencia renal, complicaciones hemorrágicas y muerte. El pronóstico perinatal también es malo debido al parto prematuro y la restricción del crecimiento. (113) Sibai señala que el síndrome HELLP ocurre en su mayoría en gestaciones pretérmino, por lo que se acompaña de complicaciones propias de la prematuridad: peso bajo al nacer, hipoglicemia, sepsis y enfermedad de membrana hialina. (4) Como variante de la preeclampsia grave, el único tratamiento definitivo para el síndrome HELLP es el parto del bebé y la extirpación de las vellosidades coriónicas. No se dispone de un tratamiento específico porque se desconoce la fisiopatología exacta de la enfermedad. Por esta razón, el tratamiento se ha limitado históricamente al control de la presión arterial, la profilaxis contra las convulsiones y la interrupción del embarazo. (4)

La hemólisis, el aumento de las enzimas hepáticas y el síndrome de recuento bajo de plaquetas (HELLP) es una consecuencia potencialmente letal de la hipertensión gestacional. El uso de corticosteroides (CORT) en el tratamiento del síndrome HELLP es frecuente. Los datos generados en las últimas 2 décadas sugieren que el tratamiento con CORT en pacientes con HELLP se asocia con mejoras en los marcadores biológicos, incluido el recuento de plaquetas, la aspartato aminotransaminasa (AST) sérica, la alanina transaminasa (ALT) y la deshidrogenasa láctica (LDH), sin afectar los niveles generales morbilidad y mortalidad. Es importante saber qué factores pueden afectar la eficacia de CORT para mejorar los marcadores del síndrome HELLP para identificar subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento CORT. (5)

Se ha usado de corticosteroides para tratar a mujeres con síndrome HELLP tanto antes como después del parto. El mecanismo de acción sugerido es una reducción de la adhesión plaquetaria, una reducción de la eliminación de plaquetas del bazo, un efecto endotelial directo y finalmente, un aumento de la activación plaquetaria. (113)

Una revisión sistemática, con el objetivo de Determinar los efectos de los corticosteroides en mujeres con síndrome HELLP y sus hijos, incluyeron 11 ECA (550 mujeres), se incluyeron a mujeres con síndrome HELLP. (111)

Corticosteroide versus placebo o control:

Muerte materna: no hubo diferencias en el cociente de riesgos (CR) fue 0,95 (IC del 95%: 0,28 a 3,21). (111)

Muerte o morbilidad materna grave:

(como la presencia de hematoma hepático, rotura o insuficiencia hepática persistente; edema pulmonar; insuficiencia renal persistente; desprendimiento de placenta; eclampsia; o

accidente cerebrovascular). No encontró diferencias generales en el riesgo de muerte o morbilidad materna grave (RR 0,27; IC del 95%: 0,03 a 2,12). (111)

Muerte perinatal / infantil: No hubo una diferencia clara en la muerte perinatal / infantil entre los dos grupos cuando el tratamiento se inició antes del parto (RR 0,64; IC del 95%: 0,21 a 1,97).

Hematoma, rotura o insuficiencia hepática materna: No hubo diferencias, el RR fue 0,22 (IC del 95%: 0,03 a 1,83). (111)

Edema pulmonar materno: No hubo diferencias generales en el edema pulmonar materno (RR 0,77; IC del 95%: 0,24 a 2,48). (111)

Insuficiencia renal materna: No hubo diferencia en el RR de insuficiencia renal fue 0,69 (IC del 95%: 0,39 a 1,22). (111)

Eclampsia: No hubo pruebas claras de diferencias entre los grupos (RR 0,80; IC del 95%: 0,34 a 1,90). (111)

El efecto sobre el recuento de plaquetas: fue más fuerte para las mujeres que comenzaron el tratamiento antes del parto (DME 0,80; IC del 95%: 0,25 a 1,35).

No hubo diferencias en el riesgo de muerte, ni en la morbilidad materna grave, o muerte perinatal, o muerte infantil. Los que recibieron esteroides mostraron una mejora significativamente mayor en el recuento de plaquetas. También hubo mejoras significativamente mayores en las enzimas aspartato transaminasa (AST), la alanina transaminasa (ALT), la lactato deshidrogenasa (LDH) y la producción de orina en las mujeres que recibieron corticosteroides. Y fue mayor para los que recibieron dexametasona que para los que recibieron betametasona. (111)

Un estudio multicéntrico, triple ciego, donde se incluyeron mujeres con síndrome de HELLP clase I (pre y post parto), con el objetivo de determinar la eficacia de la dexametasona para acelerar la recuperación posparto en pacientes con síndrome HELLP de clase I. Los que recibieron esteroides mostraron una mejora significativamente mayor en el recuento de plaquetas, que fue mayor para los que recibieron dexametasona que para los que recibieron betametasona. (113)

Un metaanálisis del año 2010, con 11 ensayos incluidos, concluyendo que no hubo evidencia clara de algún efecto de los corticoides en los resultados clínicos, como morbilidad o mortalidad materna, mortalidad perinatal o infantil. Sin embargo, quienes recibieron corticoides mostraron una mejora significativamente mayor en el recuento de plaquetas, obteniéndose con la dexametasona mejor resultado que con la betametasona. (114) Otro ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en mujeres embarazadas con más de 20 semanas de gestación y durante los primeros 3 días de puerperio. No hubo diferencia estadística entre las tratadas con dexametasona y el grupo placebo respecto al tiempo requerido para lograr un recuento de plaquetas > 100 000 / mL. En el grupo que recibió corticoide, hubo menos días de hospitalización. No se pudo demostrar estadísticamente el beneficio del uso de dexametasona. (114) La guía para el tratamiento de los trastornos hipertensivos en el embarazo de Australia y Nueva Zelanda señala que el único tratamiento rápidamente eficaz para la trombocitopenia grave en el síndrome HELLP es la

transfusión de plaquetas, y que la terapia con corticoides (que no sea para la maduración pulmonar fetal) no está indicada para el tratamiento de la trombocitopenia o la disfunción hepática en mujeres con síndrome HELLP. La sociedad japonesa para el estudio de la hipertensión en el embarazo indica que no existe una terapia farmacológica establecida para el síndrome HELLP. Sin embargo, las mujeres embarazadas con síndrome HELLP deben recibir medidas de apoyo, porque la enfermedad a menudo es complicada por hipertensión inducida por el embarazo (grado B). ACOG y el NICE no recomiendan el uso de corticoides para el manejo de pacientes con síndrome HELLP, limitando su uso a la maduración pulmonar. (114)

Un metaanálisis que tuvo por objetivo identificar los factores que pueden afectar la eficacia de la terapia con corticosteroides (CORT) en el tratamiento del síndrome HELLP, se incluyeron 22 estudios y analizaron 778 pacientes con síndrome HELLP tratados con CORT. (115) El tratamiento con corticosteroides en pacientes con síndrome HELLP se asoció con mejoras significativas en los cambios desde el inicio en el recuento de plaquetas, los niveles séricos de AST, ALT y LDH, la presión arterial media y la diuresis. El cambio en el recuento de plaquetas desde el inicio tuvo una relación inversa significativa con el recuento de plaquetas al inicio. Por lo tanto, un recuento de plaquetas basal más bajo y unos niveles de LDH basales más bajos predecían un cambio de nivel más alto en el recuento de plaquetas a partir de la terapia CORT. Sin embargo, también hubo una relación inversa entre los niveles de LDH basales y el cambio en el recuento de plaquetas después de la terapia CORT. Por lo tanto, los niveles más bajos de LDH basales predecían un mayor cambio en el recuento de plaquetas. (115) El recuento de plaquetas basal más bajo y la diuresis basal más baja también predijeron cambios más altos en los niveles de LDH después de la terapia CORT, ya que se observó una relación inversa significativa entre los cambios desde el inicio en los niveles de LDH y el recuento de plaquetas o la diuresis basal. La dosis total de CORT tuvo una asociación significativamente positiva con los cambios desde el inicio en los niveles de AST, ALT y LDH. Por lo tanto, las dosis más altas de CORT se asociaron con más disminuciones en estos niveles de enzimas. (115)



Tabla 20. Resumen de la evidencia GRADE del uso de corticosteroides en Síndrome de HELLP para reducir la mortalidad materna.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ESTEROIDES	NO USAR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Muerte Materna												
5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	5/184 (2.7%)	5/178 (2.8%)	RR 0.95 (0.28 a 3.21)	1 menos por 1000 (de 20 menos a 62 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Muerte Materna o Morbilidad Severa												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/15 (6.7%)	4/16 (25.0%)	RR 0.27 (0.03 a 2.12)	183 menos por 1000 (de 243 menos a 280 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Muerte Perinatal												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	4/28 (14.3%)	7/30 (23.3%)	RR 0.64 (0.21 a 1.97)	84 menos por 1000 (de 184 menos a 226 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Edema Pulmonar materna												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	7/152 (4.6%)	7/145 (4.8%)	RR 0.77 (0.24 a 2.48)	11 menos por 1000 (de 37 menos a 71 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Falla Renal Materna												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	15/152 (9.9%)	23/145 (15.9%)	RR 0.69 (0.39 a 1.22)	49 menos por 1000 (de 97 menos a 35 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Eclampsia												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	8/66 (12.1%)	10/66 (15.2%)	RR 0.80 (0.34 a 1.90)	30 menos por 1000 (de 100 menos a 136 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. no todos los ensayos informaron todos los resultados.
- b. Cruza Línea de Efecto.
- c. no todos los ensayos informaron todos los resultados.



Pregunta 11. ¿Cuáles son los antihipertensivos indicados para la hipertensión inducida por el embarazo durante el periodo postnatal (42 días)?

Recomendación:

Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, de bloqueadores de canales de calcio (nifedipina / amlodipina) o vasodilatadores (hidralazina) o beta bloqueadores (labetalol) o diuréticos (furosemida) para tratar la hipertensión inducida por el embarazo en el periodo postnatal.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Puntos de buena práctica:

1. Tome decisiones sobre el tratamiento junto con la mujer, en función de sus preferencias informando que su tratamiento se puede adaptar para acomodarse a la lactancia materna, y que la necesidad de tomar medicación antihipertensiva no les impide amamantar.
2. Explique a las mujeres con hipertensión que desean amamantar que, aunque la mayoría de los medicamentos antihipertensivos pueden pasar a la leche materna estos solo producen niveles muy bajos en la leche materna, por lo que las cantidades que toman los bebés son muy pequeñas y es poco probable que tengan algún efecto clínico.
3. Dado que los agentes antihipertensivos tienen el potencial de transferirse a la leche materna:
 - a. considere controlar la presión arterial de los bebés, especialmente los que nacen prematuros, que tienen síntomas de presión arterial baja durante las primeras semanas.
 - b. cuando se les dé de alta en casa, aconseje a las mujeres que vigilen a sus bebés para identificar aspectos como: somnolencia, letargo, palidez, frialdad periférica o mala alimentación.
4. Ofrecer enalapril para tratar la hipertensión en mujeres durante el período postnatal, con un control adecuado de la función renal materna y del potasio sérico materno.
5. Si la presión arterial no se controla con un solo medicamento, considere una combinación de nifedipina (o amlodipino) y enalapril. Si esta combinación no se tolera o es ineficaz, considere:
 - a. agregar atenolol o labetalol al tratamiento combinado ●
 - b. cambiar 1 de los medicamentos que ya se están utilizando por atenolol o labetalol.

6. Algunas marcas de nifedipina contraindican su uso durante la lactancia por lo que se debe verificar las instrucciones del fabricante.
7. Siempre que sea posible, evite el uso de diuréticos o bloqueadores de los receptores de angiotensina para tratar la hipertensión en mujeres en el período postnatal que están amamantando (116).
8. En pacientes con hipertensión postparto, que no están amamantando y que no planean amamantar, el manejo de la hipertensión puede ser con cualquier tipo de antihipertensivo.
9. Se recomienda mantener medicamentos antihipertensivos hasta la evaluación médica, en la cual se debe realizar una monitorización frecuente de la presión arterial posnatal para las mujeres con preeclampsia (cada 1 a 2 días durante 2 semanas) e hipertensión gestacional (al menos una vez entre los días 3 y 5) haciendo énfasis en la detección de síntomas y signos tales como hipotensión postural mareos, frialdad y diaforesis (117).

Resumen de la evidencia

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) a menudo persisten después del parto (118) y, a veces, surgen de novo después del mismo. En ambos escenarios pueden ocurrir eventos adversos durante este período. Aproximadamente un tercio de la eclampsia ocurre después del parto, casi la mitad después de las 48 horas posteriores al parto (119,120). La mitad de las mujeres que sufren una hemorragia intracerebral asociada a preeclampsia lo hacen después del parto (121). Las mujeres pueden entrar en el período posnatal requiriendo grandes dosis de medicación antihipertensiva, pero la mayoría estará libre de tratamiento a los 3-6 meses. Esta presión arterial (PA) rápidamente cambiante plantea un desafío en términos de selección adecuada de antihipertensivos y ajuste de dosis (117).

El médico debe estar familiarizado con el agente antihipertensivo a utilizar. Los estudios futuros deben incluir datos sobre analgésicos posparto, hipertensión materna grave, lactancia materna, duración de la estancia hospitalaria y satisfacción materna con la atención (122).

Bloqueadores de los canales de calcio

Tres estudios pequeños examinaron la nifedipina oral (n = 135); la nifedipina resultó en una mayor disminución de la presión arterial media (PAM) 18-24 horas después del parto que el placebo (grupo de intervención $93,9 \pm 1,6$ mm Hg, grupo de control $100,2 \pm 2,6$ mm Hg; diferencia 6,3 mm Hg, $P < 0,05$), pero no en otros puntos de tiempo a 48 horas (un ECA, n = 31) (123). La nifedipina controló la hipertensión grave a $<160/100$ mm Hg más rápidamente que el labetalol (grupo de intervención 25.1 ± 13.6 min, grupo de control 43.6 ± 25.4 min: diferencia 18.5 min, $P = 0.002$; un ECA, n = 21) (124). Un único ECA (n = 83) informó que no hubo diferencias significativas en el tiempo necesario para controlar la PA a $<150/100$ mm Hg cuando se comparó nifedipina con metildopa (125).

Vasodilatadores

Seis estudios analizaron el uso de vasodilatadores (n = 252). Todos usaron hidralazina a través de una variedad de vías de administración. La hidralazina intravenosa en bolo controló la hipertensión grave más rápidamente que la infusión continua (grupo de intervención 65.23 ± 23.38 min, grupo de control 186.36 ± 79.77 min: diferencia -121.13 min, $P < 0.001$; un estudio cuasi aleatorio, n = 15 (posnatal)) (126). La hidralazina intramuscular produjo una mejoría más significativa en la PAM a las 6 horas que la metildopa intravenosa (grupo de intervención 104.5 mm Hg, grupo control 112 mm Hg: diferencia -7.5 mm Hg, $P = 0.0057$) pero no en otros puntos de tiempo hasta 24 horas (ECA, n = 26) (127). No hubo diferencias en el control de la PA al comparar hidralazina oral con nifedipina oral (ECA, n = 38) o labetalol intravenoso (un ECA, n = 82). (128,129)

El diazóxido en bolo fue significativamente más efectivo para lograr una PA objetivo de $\leq 140 / 90$ mm Hg que la hidralazina intravenosa (grupo de intervención 67%, grupo de control 43%; riesgo relativo (RR) 0,64; IC del 95%: 0,46 a 0,89; un ECA, n = 37 (posparto)). (130)

Bloqueadores beta

Cinco estudios evaluaron la eficacia de los betabloqueantes (cuatro ECA y un estudio de cohorte retrospectivo, n = 305). Dos ECA compararon labetalol intravenoso con hidralazina / dihidralazina intravenosa; uno involucró solo a seis mujeres postnatales y no presentó un análisis estadístico de los datos. (131) El otro encontró una disminución máxima media significativamente mayor en la presión arterial media (PAM) con labetalol intravenoso (grupo de intervención 25.5 ± 11.2 mm Hg, grupo control 33.3 ± 13.2 mm Hg: diferencia -7.8 mm Hg, $P = 0.02$; un ECA, n = 32 (posnatal)). (132) Los resultados fueron contradictorios con respecto a si el labetalol oral fue más o menos eficaz que la nifedipina oral; un estudio de cohorte informó que el labetalol controlaba la PA menos rápidamente que la nifedipina (grupo de intervención 2,7 días, grupo de control 1.7 días: diferencia 1.0 días, $p = 0.0031$; un estudio de cohorte retrospectivo, n = 128). (133) Sin embargo, este resultado no fue replicado por un ECA, donde el tiempo hasta el control de la PA fue similar en los dos grupos (n = 50). (134,135) Ninguno de los estudios demostró una diferencia en la duración de la estancia posnatal (n = 178). El timolol fue eficaz para disminuir la PA diastólica en el primer día posnatal en comparación con la metildopa (grupo de intervención $88,7$ mm Hg, grupo de control $93,8$ mm Hg: diferencia $-5,1$ mm Hg, $P < 0,05$; un ECA, n = 80). (136)

Diuréticos

Un ensayo clínico aleatorio evaluó el impacto de la furosemida en la recuperación de la presión arterial posparto después del alta hospitalaria en mujeres con trastorno hipertensivo del embarazo. Este estudio incluye a mujeres con trastornos hipertensivos graves y no graves del embarazo, tanto en el grupo control como en el de intervención se incluyeron 192 participantes, aleatoriamente seleccionadas para un total de 384. En las mujeres con un trastorno hipertensivo del embarazo, un curso de 5 días de furosemida posparto condujo a un menor riesgo de hipertensión posparto persistente y una resolución más rápida de la hipertensión posparto. Por cada 13 mujeres con trastorno hipertensivo del embarazo, el

tratamiento con furosemida evitaría que 1 mujer tuviera hipertensión posparto persistente. (137)

Otros medicamentos antihipertensivos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la clonidina oral y el captopril oral en la incidencia de episodios de hipertensión grave posparto (un ECA, n = 90). (138) Dos ECA que evaluaron indapamida versus metildopa no encontraron diferencias en el control de la PA durante 6 a 12 meses después del parto (n = 60). (139) Un estudio de cohorte retrospectivo (n = 140) comparó reserpina con fenobarbital; los resultados sugirieron que la reserpina podría lograr una reducción mayor y más rápida de la PA (datos extraídos de gráficos; sin análisis estadístico). No se informaron eventos adversos en el grupo de intervención. (140,141)

Inhibidores de la ECA

En general, los inhibidores de la ECA tienen un tamaño molecular pequeño, por lo que es posible su transferencia a la leche materna. Con la excepción del captopril, los metabolitos activos de los inhibidores de la ECA tienen semividas de eliminación prolongadas; sin embargo, estos metabolitos se absorben escasamente por vía oral. Los datos sobre el uso de inhibidores de la ECA en la lactancia son escasos y se relacionan principalmente con captopril, enalapril y quinapril. Los hallazgos indican que el fármaco se transfiere a la leche materna. Aunque es poco probable que los niveles transferidos a un bebé a través de la lactancia materna sean clínicamente relevantes, no hay datos suficientes para excluir un posible riesgo de hipotensión neonatal profunda, particularmente en bebés prematuros (142).

Antagonistas del receptor de angiotensina II

No se dispone de datos sobre el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II. Estos agentes también son lo suficientemente pequeños como para pasar a la leche materna, y algunos estudios no publicados los han encontrado en la leche de ratas lactantes. Sin embargo, la mayoría de estos se unen en gran medida a las proteínas del plasma materno, lo que puede limitar sustancialmente su transferencia a la leche materna. Se desconocen los efectos de la exposición potencial en un lactante (142).

Tratamiento de la hipertensión resistente

En la rara circunstancia de que el bolo IV labetalol, la hidralazina o la nifedipina oral de liberación inmediata no alivien la hipertensión grave de inicio agudo y se administre en dosis apropiadas sucesivas, se recomienda la consulta emergente con un anestesiólogo, un subespecialista de medicina materno-fetal o un subespecialista de cuidados críticos para discutir la intervención de segunda línea. Las alternativas de segunda línea a considerar incluyen nicardipina o esmolol por bomba de infusión (143).

El nitroprusiato de sodio debe reservarse para emergencias extremas y usarse durante el menor tiempo posible debido a las preocupaciones sobre la toxicidad del cianuro y el tiocianato en la mujer y el feto o el recién nacido, y el aumento de la presión intracraneal con un posible empeoramiento del edema cerebral en la mujer. Una vez que se trata la emergencia

hipertensiva, se necesita una evaluación completa y detallada del bienestar materno y fetal con la consideración de, entre muchas cuestiones, la necesidad de farmacoterapia posterior y el momento adecuado del parto (143).

Tabla 21. Resumen de la evidencia GRADE del uso de nifedipina comparado con placebo para controlar la hipertensión arterial inducida por el embarazo en el postparto

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	nifedipina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Control de la Presión Arterial Media												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	16/-	15/-	DM -6.3 (-5.3 a -7.3)	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

Fuente: Barton JR, Hiett AK, Conover WB. The use of nifedipine during the postpartum period in patients with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1990 Mar;162(3):788-92.
CI: Intervalo de confianza. Explicaciones: a. No está claro si hubo aleatorización ni cegamiento de evaluadores y participantes.

Tabla 22. Resumen de la evidencia GRADE del uso de nifedipina oral comparado con labetalol intravenoso para controlar la hipertensión arterial inducida por el embarazo en el postparto

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	nifedipina oral	labetalol intravenoso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tiempo para alcanzar la PA objetivo												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	25/-	25/-	DM -18.6 (-6.8 a -30.1)	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

Fuente: Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1999 Oct;181(4):858-61.
CI: Intervalo de confianza. Explicaciones: a. No está claro si hubo cegamiento de los evaluadores del desenlace

Tabla 23. Resumen de la evidencia GRADE del uso de hidralazina en bolus intravenoso comparado con hidralazina en infusión intravenosa para controlar la hipertensión arterial inducida por el embarazo en el postparto

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	hidralazina en bolus intravenoso	hidralazina en infusión intravenosa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Control de la Presión Arterial Diastólica												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	44/-	0.0%	DM -121.13 (-64.74 a -177.52)	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico

Bibliografía: Begum MR, Quadir E, Begum A, Akhter S, Rahman K. Management of hypertensive emergencies of pregnancy by hydralazine bolus injection vs continuous drip—a comparative study. Medscape Womens Health. 2002 Oct;7(5):1.
CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. No describe si hubo aleatorización y cegamiento de participantes

Tabla 24. Resumen de la evidencia GRADE del uso de furosemida comparado con placebo para controlar la hipertensión arterial inducida por el embarazo en el postparto.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	furosemida	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Persistencia de la hipertensión arterial a los 7 días post parto												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	23/192 (12.0%)	10/192 (5.2%)	RR 0.40 (0.20 a 0.81)	31 menos por 1,000 (de 42 menos a 10 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico

Fuente: Lopes Perdigao J, Lewey J, Hirshberg A, Koelper N, Srinivas SK, Elovitz MA, et al. Furosemide for Accelerated Recovery of Blood Pressure Postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: A Randomized Controlled Trial. Hypertens Dallas Tex 1979. 2021 May 5;77(5):1517–24.

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

X. Anexos

Anexo 1. Términos y estructura de la búsqueda para pregunta 1:

¿Debería usarse antioxidantes o suplementos de calcio o vitamina D versus placebo para prevenir trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo?

Estructura PICO de la pregunta y términos utilizados.

P: “Pregnant women”[mesh] OR Pregnant women[tiab] OR Pregnant Woman[tiab] OR Woman, Pregnant[tiab] OR Women, Pregnant[tiab]

I: antioxidant, “calcium”[mesh] OR calcium[tiab] OR Blood Coagulation Factor IV[tiab] OR Coagulation Factor IV[tiab] OR Factor IV, Coagulation[tiab] Calcium-40[tiab] Calcium 40[tiab] Factor IV[tiab] OR vitamin D OR “Antioxidants”[mesh] OR Anti-Oxidants[tiab] OR Anti Oxidants[tiab] OR Antioxidant[tiab] OR Anti-Oxidant[tiab] OR Anti Oxidant[tiab] OR Antioxidant Activity[tiab] OR Activity, Antioxidant[tiab] OR Antioxidant Effect[tiab] OR Anti-Oxidant Effect[tiab] OR Anti Oxidant Effect[tiab] OR Anti-Oxidant Effects[tiab] OR Anti Oxidant Effects[tiab] OR Antioxidant Effects[tiab]

C: Placebo

O: “Hypertension, Pregnancy-Induced”[mesh] OR Hypertension, Pregnancy-Induced[tiab] OR Hypertension, Pregnancy Induced[tiab] OR Pregnancy-Induced Hypertension[tiab] OR Pregnancy Induced Hypertension[tiab] OR Hypertensions, Pregnancy Induced[tiab] OR Induced Hypertension, Pregnancy[tiab] OR Induced Hypertensions, Pregnancy[tiab] OR Gestational Hypertension[tiab] OR Hypertension, Gestational[tiab] OR Transient Hypertension, Pregnancy[tiab] OR Hypertension, Pregnancy Transient[tiab] OR Pregnancy Transient Hypertension[tiab] OR Eclampsia[tiab] OR HELLP Syndrome[tiab] OR Pre-Eclampsia[tiab]

Estructura de la búsqueda:

((“Pregnant women”[mesh] OR Pregnant women[tiab] OR Pregnant Woman[tiab] OR Woman, Pregnant[tiab] OR Women, Pregnant[tiab]) AND (antioxidant, “calcium”[mesh] OR calcium[tiab] OR Blood Coagulation Factor IV[tiab] OR Coagulation Factor IV[tiab] OR Factor IV, Coagulation[tiab] Calcium-40[tiab] Calcium 40[tiab] Factor IV[tiab] OR vitamin D OR “Antioxidants”[mesh] OR Anti-Oxidants[tiab] OR Anti Oxidants[tiab] OR Antioxidant[tiab] OR Anti-Oxidant[tiab] OR Anti Oxidant[tiab] OR Antioxidant Activity[tiab] OR Activity, Antioxidant[tiab] OR Antioxidant Effect[tiab] OR Anti-Oxidant Effect[tiab] OR Anti Oxidant Effect[tiab] OR Anti-Oxidant Effects[tiab] OR Anti Oxidant Effects[tiab] OR Antioxidant Effects[tiab])) AND (“Hypertension, Pregnancy-Induced”[mesh] OR Hypertension, Pregnancy-Induced[tiab] OR Hypertension, Pregnancy Induced[tiab] OR Pregnancy-Induced Hypertension[tiab] OR Pregnancy Induced Hypertension[tiab] OR Hypertensions, Pregnancy

Induced[tiab] OR Induced Hypertension, Pregnancy[tiab] OR Induced Hypertensions, Pregnancy[tiab] OR Gestational Hypertension[tiab] OR Hypertension, Gestational[tiab] OR Transient Hypertension, Pregnancy[tiab] OR Hypertension, Pregnancy Transient[tiab] OR Pregnancy Transient Hypertension[tiab] OR Eclampsia[tiab] OR HELLP Syndrome[tiab] OR Pre-Eclampsia[tiab])

Se identificaron 387 estudios de los cuales sólo de los últimos 5 años se identificaron 10 metaanálisis, 10 revisiones sistemáticas, 5 ECA´s

Anexo 2. Estrategia y términos de búsqueda para pregunta 2:

¿Se recomienda una dieta con bajo consumo de sal comparado a una dieta tradicional (normal) para la prevención de trastornos hipertensivos durante el embarazo?

Se generaron las estrategias de búsqueda pertinentes al tema para las diferentes bases de datos disponibles: PUBMED, COCHRANE, HINARI/EMBASE y EPISTEMONIKOS; realizando una búsqueda avanzada y también una búsqueda simple en Google Académico. Se buscó información en metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y otros tipos de evidencia como literatura gris, revistas y protocolos. Se tomaron en cuenta estudios publicados desde el año 2005 hasta el año 2021; no se restringió el idioma y se limitó a estudios sólo en humanos.

La pregunta de investigación se colocó en formato PICO (población, intervención, comparador, desenlaces) para realizar la búsqueda de evidencia en Pubmed y Cochrane, de la siguiente manera (en inglés):

POBLACION: mujeres embarazadas.

Términos MeSh utilizados:

- Pregnant Wom* [MH]
- Wom*, Pregnant
- Pregnancy
- “Maternal-Fetal Relations”
- Pregnant*

INTERVENSIÓN: Bajo consumo de sal.

Términos MeSh utilizados:

- Sodium, Dietary [MH]
- Diet*, Sodium Restricted [MH]
- Sodium-Restricted Diet* [tiab]
- Diet*, Low Sodium [MH]
- Low-Sodium Diet*
- Diet*, Low-Salt [MH]

- Low-Salt Diet* [tiab]
- DASH Diet* [MH]
- Diet*, DASH
- “Dietary Approaches To Stop Hypertension Diet” [MH]

COMPARADOR: Mantener una dieta tradicional/normal.

Términos MeSh utilizados:

- Diet* [MH]
- Dietary Habit*
- Habit, Dietary
- Diet Habit*
- Habit*, Diet
- Feeding Pattern* [MH]
- Pattern, Feeding
- Food Habit*
- Habit, Food
- Eating Habit [MH]
- Habit, Eating

Free terms:

- Usual diet [TW]
- Traditional diet [TW]
- Traditional food [TW]
- Usual food [TW]
- No diet [TW]

OUTCOMES (desenlace): Prevención de los trastornos hipertensivos durante el embarazo: hipertensión inducida por la gestación; pre eclampsia.

Términos MeSh utilizados:

- Hypertension*, Pregnancy Induced [MH]
- Pregnancy-Induced Hypertension
- Pregnancy Induced Hypertension [tiab]
- Induced Hypertension*, Pregnancy
- Gestational Hypertension [MH]
- Hypertension, Gestational [tiab]
- Transient Hypertension, Pregnancy
- Hypertension, Pregnancy Transient

- Pregnancy Transient Hypertension [tiab]
- Pre Eclampsia [MH]
- Preeclampsia [tiab]
- Pregnancy Toxemia* [tiab]
- Toxemia*, Pregnancy
- Edema Proteinuria Hypertension Gestosis
- Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension
- Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria
- Toxemia Of Pregnan* [MH]
- Of Pregnan*, Toxemia
- Pregnan*, Toxemia Of
- EPH Complex
- Toxemia*, EPH [MH]
- Gestosis, EPH
- Preeclampsia Eclampsia 1
- Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension [tiab]
- Eclampsia* [MH]

Estrategia de búsqueda realizada (21 de octubre de 2021):

("pregnant wom*" [MeSH Terms] OR ("wom" [All Fields] AND "Pregnant" [Title/Abstract]) OR ("Pregnancy" [MeSH Terms] OR "Pregnancy" [All Fields] OR "pregnancies" [All Fields] OR "pregnancy s" [All Fields]) OR "pregnan*" [All Fields] OR "Maternal-Fetal Relations" [All Fields]) AND ("sodium, dietary" [MeSH Terms] OR ("diet*" [All Fields] AND "Sodium-Restricted" [Title/Abstract]) OR "sodium restricted diet*" [Title/Abstract] OR ("diet*" [All Fields] AND "diet, sodium restricted" [MeSH Terms]) OR (("diet, sodium restricted" [MeSH Terms] OR ("Diet" [All Fields] AND "Sodium-Restricted" [All Fields]) OR "sodium-restricted diet" [All Fields] OR ("low" [All Fields] AND "Sodium" [All Fields]) OR "low sodium" [All Fields]) AND "diet*" [All Fields]) OR ("diet*" [All Fields] AND "Low-Salt" [Title/Abstract]) OR ("low salt diet*" [Title/Abstract] OR ("DASH" [All Fields] AND "diet*" [MeSH Terms]) OR ("diet*" [All Fields] AND "DASH" [All Fields]) OR "Dietary Approaches To Stop Hypertension Diet" [Title/Abstract])) AND ("diet*" [MeSH Terms] OR (("Diet" [MeSH Terms] OR "Diet" [All Fields] OR "dietary" [All Fields] OR "dietaries" [All Fields]) AND "habit*" [All Fields]) OR ("feeding behavior" [MeSH Terms] OR ("feeding" [All Fields] AND "behavior" [All Fields]) OR "feeding behavior" [All Fields] OR ("habit" [All Fields] AND "dietary" [All Fields]) OR "habit dietary" [All Fields]) OR (("Diet" [MeSH Terms] OR "Diet" [All Fields]) AND "habit*" [All Fields]) OR ("habit*" [All Fields] AND ("Diet" [MeSH Terms] OR "Diet" [All Fields])) OR (("feeding" [All Fields] OR "feedings" [All Fields] OR "feeds" [All Fields]) AND "pattern*" [MeSH Terms]) OR ("feeding behavior" [MeSH Terms] OR ("feeding" [All Fields] AND "behavior" [All Fields]) OR "feeding behavior" [All Fields] OR ("pattern" [All Fields] AND "feeding" [All Fields]) OR "pattern feeding" [All Fields]) OR (((("food" [MeSH Terms] OR "food" [All Fields]) AND "habit*" [All Fields]) OR ("feeding behavior" [MeSH Terms] OR

("feeding"[All Fields] AND "behavior"[All Fields]) OR "feeding behavior"[All Fields] OR ("habit"[All Fields] AND "food"[All Fields]) OR "habit food"[All Fields] OR "feeding behavior"[MeSH Terms] OR ("feeding behavior"[MeSH Terms] OR ("feeding"[All Fields] AND "behavior"[All Fields]) OR "feeding behavior"[All Fields] OR ("habit"[All Fields] AND "eating"[All Fields]) OR "habit eating"[All Fields])) OR ("usual diet"[Title/Abstract] OR "diet usual"[Text Word] OR "traditional diet"[Text Word] OR "usual food"[Text Word] OR "no diet"[Text Word])) AND (("hypertension*" [All Fields] AND "pregnancy induced"[Title/Abstract]) OR ("hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR ("Hypertension"[All Fields] AND "pregnancy induced"[All Fields]) OR "pregnancy-induced hypertension"[All Fields] OR ("Pregnancy"[All Fields] AND "Induced"[All Fields] AND "Hypertension"[All Fields]) OR "pregnancy induced hypertension"[All Fields]) OR "pregnancy induced hypertension"[Title/Abstract] OR (("induce"[All Fields] OR "Induced"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND "hypertension*" [All Fields] AND ("Pregnancy"[MeSH Terms] OR "Pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields])) OR ("hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR "hypertension gestational"[Title/Abstract] OR ("hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR ("Hypertension"[All Fields] AND "pregnancy induced"[All Fields]) OR "pregnancy-induced hypertension"[All Fields] OR ("Transient"[All Fields] AND "Hypertension"[All Fields] AND "Pregnancy"[All Fields])) OR ("hypertension, pregnancy induced"[MeSH Terms] OR ("Hypertension"[All Fields] AND "pregnancy induced"[All Fields]) OR "pregnancy-induced hypertension"[All Fields] OR ("Hypertension"[All Fields] AND "Pregnancy"[All Fields] AND "Transient"[All Fields])) OR "pregnancy transient hypertension"[Title/Abstract] OR "pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "Preeclampsia"[Title/Abstract]) OR ("pregnancy toxemia*" [Title/Abstract] OR ("toxemia*" [All Fields] AND ("Pregnancy"[MeSH Terms] OR "Pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields])) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("edema"[All Fields] AND "proteinuria"[All Fields] AND "Hypertension"[All Fields] AND "Gestosis"[All Fields]) OR "edema proteinuria hypertension gestosis"[All Fields]) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("Gestosis"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "proteinuria"[All Fields] AND "Hypertension"[All Fields]) OR "gestosis edema proteinuria hypertension"[All Fields]) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("Gestosis"[All Fields] AND "Hypertension"[All Fields] AND "edema"[All Fields] AND "proteinuria"[All Fields])) OR (((("toxaemia"[All Fields] OR "toxemia"[MeSH Terms] OR "toxemia"[All Fields] OR "toxaemias"[All Fields] OR "toxemias"[All Fields]) AND "pregnan*" [MeSH Terms]) OR ("pregnan*" [All Fields] AND ("toxaemia"[All Fields] OR "toxemia"[MeSH Terms] OR "toxemia"[All Fields] OR "toxaemias"[All Fields] OR "toxemias"[All Fields])) OR ("pregnan*" [All Fields] AND ("toxaemia"[All Fields] OR "toxemia"[MeSH Terms] OR "toxemia"[All Fields] OR "toxaemias"[All Fields] OR "toxemias"[All Fields])) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("EPH"[All Fields]



AND "complex"[All Fields]) OR "eph complex"[All Fields]) OR ("toxemia*" [All Fields] AND "EPH"[Title/Abstract]) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("Gestosis"[All Fields] AND "EPH"[All Fields]) OR "gestosis eph"[All Fields]) OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR "preeclampsia eclampsia 1"[All Fields])) OR (("Gestosis"[All Fields] AND "Proteinuria-Edema-Hypertension"[Title/Abstract]) OR "eclampsia*" [MeSH Terms]))

Resultaron 147 estudios, de los cuales 64 fueron de los años 2005 a 2021. Al aplicarle el filtro de Revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados, resultaron 8 estudios, de los cuales, sólo 1 RS y 1 ECA estaban relacionados a la pregunta de investigación.

Adicionalmente, en Cochrane, se realizó la búsqueda con la estrategia siguiente (21 octubre de 2021), (agregando como filtro: pregnancy and childbirth):

(pregnancy associated hypertension):ti,ab,kw OR (gestational hypertension):ti,ab,kw AND ("low-sodium diet"):ti,ab,kw AND (normal diet):ti,ab,kw AND ("pregnancy"):ti,ab,kw" (Word variations have been searched)

De esta, resultaron 56 revisiones, de las cuales, sólo una estuvo relacionada con la reducción del consumo de sal en el embarazo.

Además, se incluyeron algunos estudios encontrados en las listas de referencias de las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos previamente seleccionados para esta GPC.

Anexo 3. Términos y estrategia de búsqueda utilizados para pregunta 3:

¿En pacientes con factores de riesgo, está recomendado el uso de ácido acetilsalicílico, comparado con su no utilización para la prevención de preeclampsia con signos de gravedad?

Términos Mesh según pregunta PICO:

POBLACIÓN: Embarazadas con factores de riesgo.

Pregnant Wom* (tiab)

Wom*, Pregnant (tiab)

Pregnan* (tiab)

Gestational [MH]

“Maternal-Fetal Relations” [MH]

Gravidity [TW]

Risk factor* (tiab)

Factor, Risk [MH]

Health Correlates (tiab)

Correlates, Health [MH]

Risk Factor Score* [MH]

Population* at Risk

También se utilizó, para concentrar mejor la búsqueda:

Pregnanc*, High-Risk
Pregnancy, High Risk
High-Risk Pregnanc*
High Risk Pregnancy

Intervención: Uso de ácido acetilsalicílico.

Aspirin (tiab)
“Acetylsalicylic Acid” (tiab)
Acid, Acetylsalicylic [MH]
“2-(Acetyloxy)benzoic Acid” [MH]
Salicylates [TW]
“Platelet Aggregation Inhibitors” [MH]

Comparador: No utilización de ácido acetilsalicílico (o no comparador).

Placebo* [TW]
“Sham Treatment” [TW]

Desenlaces:

1. Primario: Prevención de preeclampsia con signos de gravedad.

Prevención:

Prevention [TW]
Preventive [TW]
Primary prevention [MH]
Disease Prevention*, Primary (tiab)
Primary Disease Prevention* (tiab)
Prevention*, Primary (tiab)
Primordial Prevention [MH]

AND, Pre eclampsia:

Pre-Eclampsia [MH]
Pre Eclampsia (tiab)
Preeclampsia (tiab)
Pregnancy Toxemia* (tiab)
Toxemia*, Pregnancy [MH]
“Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis” [MH]
“Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis” [MH]
“Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria” [MH]
Hypertension Edema Proteinuria Gestosis [TW]
Toxemia Of Pregnancy* (tiab)
Of Pregnanc*, Toxemia [MH]
Pregnanc*, Toxemia Of [MH]
EPH Toxemia* [MH]
Toxemia*, EPH
“EPH Gestosis” [MH]

Preeclampsia Eclampsia 1 [MH]
“Eclampsia 1s, Preeclampsia” [MH]
Proteinuria Edema Hypertension Gestosis [TW]

AND, Signos de gravedad:

“Preeclampsia with signs of severity” [TW]
“Hypertension, with Severe Exacerbation in Pregnancy” [TW]
“Hypertension, Early-Onset, Autosomal Dominant, with Severe Exacerbation in Pregnancy” [MH]
Sever* [TW]

2. Prevención de casos nuevos de Trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo (THIE):

Prevención:

Prevention [TW]
Preventive [TW]
Primary prevention [MH]
Disease Prevention*, Primary (tiab)
Primary Disease Prevention* (tiab)
Prevention*, Primary (tiab)
Primordial Prevention [MH]

AND, Hipertensión inducida por la gestación:

Hypertension, Pregnancy-Induc* [MH]
Hypertension*, Pregnancy Induc* (tiab)
Pregnancy-Induced Hypertension (tiab)
Pregnancy Induced Hypertension (tiab)
Induced Hypertension*, Pregnancy (tiab)
Hypertension, Gestational (tiab)
Transient Hypertension, Pregnancy (tiab)
Hypertension, Pregnancy Transient [MH]
Pregnancy Transient Hypertension [MH]
“Gestational hypertension” [MH]

OR, Preeclampsia:

Pre-Eclampsia [MH]
Pre Eclampsia (tiab)
Preeclampsia (tiab)
Pregnancy Toxemia* (tiab)
Toxemia*, Pregnancy [MH]
“Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis” [MH]
“Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis” [MH]
“Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria” [MH]
Hypertension Edema Proteinuria Gestosis [TW]
Toxemia Of Pregnancy* (tiab)

Of Pregnanc*, Toxemia [MH]
Pregnanc*, Toxemia Of [MH]
EPH Toxemia* [MH]
Toxemia*, EPH
“EPH Gestosis” [MH]
Preeclampsia Eclampsia 1 [MH]
“Eclampsia 1s, Preeclampsia” [MH]
Proteinuria Edema Hypertension Gestosis [TW]

3. Prevención de preeclampsia antes de 34 semanas.

Prevención:

Prevention [TW]
Preventive [TW]
Primary prevention [MH]
Disease Prevention*, Primary (tiab)
Primary Disease Prevention* (tiab)
Prevention*, Primary (tiab)
Primordial Prevention [MH]

AND, Preeclampsia:

Pre-Eclampsia [MH]
Pre Eclampsia (tiab)
Preeclampsia (tiab)
Pregnancy Toxemia* (tiab)
Toxemia*, Pregnancy [MH]
“Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis” [MH]
“Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis” [MH]
“Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria” [MH]
Hypertension Edema Proteinuria Gestosis [TW]
Toxemia Of Pregnancy* (tiab)
Of Pregnanc*, Toxemia [MH]
Pregnanc*, Toxemia Of [MH]
EPH Toxemia* [MH]
Toxemia*, EPH
“EPH Gestosis” [MH]
Preeclampsia Eclampsia 1 [MH]
“Eclampsia 1s, Preeclampsia” [MH]
Proteinuria Edema Hypertension Gestosis [TW]

AND, Edad gestacional:

Gestational Age* (tiab)
Age*, Gestational (tiab)
less than 34 weeks gestation [TW]
“Under 34 weeks gestation” [TW]
34 weeks [TW]
“Third trimester” [TW]

Estrategia de búsqueda en pubmed:

Se realizó la búsqueda de evidencia, utilizando las siguientes estrategias de búsqueda:

Estrategia de búsqueda general:

((Pregnant women with risk factors) AND ((aspirin) OR (Acetylsalicylic Acid)) AND ((Severe Pre-eclampsia) OR ("Pre-eclampsia with signs of severity")) AND (Prevention))

De esta estrategia resultaron 18 estudios. No se aplicaron filtros.

También se utilizó la estrategia siguiente:

"Pre-Eclampsia/prevention and control"[MeSH]

De esta estrategia resultaron 77 estudios. Filtros aplicados: años 2015 a 2021, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Estrategia de búsqueda avanzada:

Para desenlace 1: (prevención, preeclampsia, signos de gravedad)

(((((("pregnanc*" [All Fields] AND "High-Risk" [All Fields]) AND "tiab" [All Fields]) OR "pregnancy, high risk" [MeSH Terms] OR ("High-Risk" [All Fields] AND "pregnanc*" [All Fields]) AND "tiab" [All Fields]) OR ("pregnancy, high risk" [MeSH Terms] OR ("pregnancy" [All Fields] AND "High-Risk" [All Fields]) OR "high-risk pregnancy" [All Fields] OR ("high" [All Fields] AND "risk" [All Fields] AND "pregnancy" [All Fields]) OR "high risk pregnancy" [All Fields]) AND "tiab" [All Fields])) AND (("aspirin" [MeSH Terms] OR "aspirin" [All Fields] OR "aspirins" [All Fields] OR "aspirin s" [All Fields] OR "aspirine" [All Fields]) AND "tiab" [All Fields])) OR ("Acetylsalicylic Acid" [All Fields] AND "tiab" [All Fields]) OR "aspirin" [MeSH Terms] OR "Salicylates" [Text Word] OR "Platelet Aggregation Inhibitors" [MeSH Terms]) AND (("Prevention" [Text Word] OR "Preventive" [Text Word] OR "primary prevention" [MeSH Terms] OR (((("disease" [MeSH Terms] OR "disease" [All Fields] OR "diseases" [All Fields] OR "disease s" [All Fields] OR "diseased" [All Fields]) AND "prevention*" [All Fields] AND ("primaries" [All Fields] OR "primary" [All Fields])) AND "tiab" [All Fields]) OR (((("primaries" [All Fields] OR "primary" [All Fields]) AND ("disease" [MeSH Terms] OR "disease" [All Fields] OR "diseases" [All Fields] OR "disease s" [All Fields] OR "diseased" [All Fields]) AND "prevention*" [All Fields]) AND "tiab" [All Fields]) OR (("prevention*" [All Fields] AND ("primaries" [All Fields] OR "primary" [All Fields])) AND "tiab" [All Fields])) AND ("pre eclampsia" [MeSH Terms] OR ("pre eclampsia" [MeSH Terms] OR "pre eclampsia" [All Fields] OR ("pre" [All Fields] AND "eclampsia" [All Fields]) OR "pre eclampsia" [All Fields]) AND "tiab" [All Fields]) OR ("pre eclampsia" [MeSH Terms] OR "pre eclampsia" [All Fields] OR "preeclampsia" [All Fields]) AND "tiab" [All Fields]) OR (((("pregnancy" [MeSH Terms] OR "pregnancy" [All Fields] OR "pregnancies" [All Fields] OR "pregnancy s" [All Fields]) AND "toxemia*" [All Fields]) AND "tiab" [All Fields]) OR ("toxemia*" [All Fields] AND "pregnancy" [MeSH Terms]) OR ("EPH" [All Fields] AND "toxemia*" [MeSH Terms]) OR

("toxemia"[All Fields] AND "EPH"[All Fields]) OR "pre eclampsia"[MeSH Terms]) AND ("proteinuria"[MeSH Terms] OR "proteinuria"[All Fields] OR "proteinurias"[All Fields] OR "edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields] OR "edemas"[All Fields] OR "oedemas"[All Fields] OR "oedema"[All Fields]) OR "sever"[Text Word]))

De esta búsqueda resultaron 16 estudios. Los filtros aplicados fueron los siguientes: años 2000 a 2021, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Para desenlace 2: (prevención, preeclampsia, HTA inducida)

(((((("Gravity"[MeSH Terms] OR "Gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields]) AND "wom"[All Fields]) OR ("wom"[All Fields] AND ("Gravity"[MeSH Terms] OR "Gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields])) OR "pregnan"[All Fields] OR "Gestational"[Text Word] OR "Maternal-Fetal Relations"[MeSH Terms] OR "Gravity"[Text Word]) AND (((("Risk"[MeSH Terms] OR "Risk"[All Fields]) AND "factor"[All Fields] AND "tiab"[All Fields]) OR "risk factors"[MeSH Terms] OR (("risk factors"[MeSH Terms] OR ("Risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields] OR ("health"[All Fields] AND "correlates"[All Fields]) OR "health correlates"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR "risk factors"[MeSH Terms] OR ("population"[All Fields] AND ("Risk"[MeSH Terms] OR "Risk"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields])) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (((("aspirin"[MeSH Terms] OR "aspirin"[All Fields] OR "aspirins"[All Fields] OR "aspirin s"[All Fields] OR "aspirine"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR ("Acetylsalicylic Acid"[All Fields] AND "tiab"[All Fields]) OR "aspirin"[MeSH Terms] OR "Salicylates"[Text Word] OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[MeSH Terms]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (("Prevention"[Text Word] OR "Preventive"[Text Word] OR "primary prevention"[MeSH Terms] OR (("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields]) AND "prevention"[All Fields] AND "prevention"[All Fields] AND "tiab"[All Fields])) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND "pre eclampsia"[MeSH Terms]) OR (("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("pre"[All Fields] AND "eclampsia"[All Fields]) OR "pre eclampsia"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR (("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR "preeclampsia"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR (((("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND "toxemia"[All Fields] AND "tiab"[All Fields]) OR ("toxemia"[All Fields] AND "pregnancy"[MeSH Terms]) OR ("hypertens"[All Fields] AND "induced"[Text Word])) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))

De esta búsqueda resultaron 761 estudios. Los filtros aplicados fueron los siguientes: años 2015 a 2021, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Para desenlace 3: (prevención, preeclampsia, menos de 34 semanas)

((("Gravidity"[MeSH Terms] OR "Gravidity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields]) AND "wom"[All Fields]) OR ("wom"[All Fields] AND ("Gravidity"[MeSH Terms] OR "Gravidity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields])) OR "pregnan*" [All Fields] OR "Gestational"[Text Word] OR "Maternal-Fetal Relations"[MeSH Terms] OR "Gravidity"[Text Word]) AND (((("Risk"[MeSH Terms] OR "Risk"[All Fields]) AND "factor*" [All Fields] AND "tiab"[All Fields]) OR "risk factors"[MeSH Terms] OR (("risk factors"[MeSH Terms] OR ("Risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields] OR ("health"[All Fields] AND "correlates"[All Fields]) OR "health correlates"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR "risk factors"[MeSH Terms] OR ("population*" [All Fields] AND ("Risk"[MeSH Terms] OR "Risk"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields])) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (((("aspirin"[MeSH Terms] OR "aspirin"[All Fields] OR "aspirins"[All Fields] OR "aspirin s"[All Fields] OR "aspirine"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR ("Acetylsalicylic Acid"[All Fields] AND "tiab"[All Fields]) OR "aspirin"[MeSH Terms] OR "Salicylates"[Text Word] OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[MeSH Terms]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (("Prevention"[Text Word] OR "Preventive"[Text Word] OR "primary prevention"[MeSH Terms] OR (("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields]) AND "prevention*" [All Fields] AND ("primaries"[All Fields] OR "primary"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR (("primaries"[All Fields] OR "primary"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields]) AND "prevention*" [All Fields] AND "tiab"[All Fields]) OR ("prevention*" [All Fields] AND ("primaries"[All Fields] OR "primary"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR "primary prevention"[MeSH Terms]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND (("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR ("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("pre"[All Fields] AND "eclampsia"[All Fields]) OR "pre eclampsia"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR (("pre eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre eclampsia"[All Fields] OR "preeclampsia"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR (((("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND "toxemia*" [All Fields] AND "tiab"[All Fields]) OR ("toxemia*" [All Fields] AND "pregnanc*" [All Fields] AND "tiab"[All Fields]) OR ("pregnanc*" [All Fields] AND ("toxaemia"[All Fields] OR "toxemia"[MeSH Terms] OR "toxemia"[All Fields] OR "toxaemias"[All Fields] OR "toxemias"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR ("EPH"[All Fields] AND "toxemia*" [MeSH Terms]) OR ("toxemia*" [All Fields] AND "EPH"[All Fields]) OR "pre eclampsia"[MeSH Terms]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND (((("gestate"[All Fields] OR "gestated"[All Fields] OR "gestates"[All Fields] OR "gestating"[All Fields] OR "Gestational"[All Fields] OR "gestations"[All Fields] OR "pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "gestation"[All Fields]) AND "age"[All Fields] AND "tiab"[All Fields]) OR ("age"[All Fields] AND ("gestate"[All Fields] OR

"gestated"[All Fields] OR "gestates"[All Fields] OR "gestating"[All Fields] OR "Gestational"[All Fields] OR "gestations"[All Fields] OR "pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "gestation"[All Fields]) AND "tiab"[All Fields]) OR ("34"[All Fields] AND "weeks"[All Fields] AND "gestation less"[Text Word]) OR "34 weeks"[Text Word] OR "Third trimester"[Text Word])

De esta búsqueda resultaron 2 estudios. Los filtros aplicados fueron los siguientes: años 2015 a 2021, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Estrategia de búsqueda en Cochrane.

Estrategia de búsqueda general:

((Pregnant women with risk factors) AND ((aspirin) OR (Acetylsalicylic Acid)) AND ((Severe Pre-eclampsia) OR ("Pre-eclampsia with signs of severity"))) AND (Prevention)):ti,ab,kw" (Word variations have been searched)

Filtros utilizados: años 2000 al 2021.

De esta búsqueda resultaron 8 ensayos clínicos aleatorizados (ECAS).

Estrategia de búsqueda avanzada:

((Pregnant women with risk factors) AND ((aspirin) OR (Acetylsalicylic Acid)) AND ((Severe Pre-eclampsia) OR ("Pre-eclampsia with signs of severity"))) AND (Prevention)):ti,ab,kw" (Word variations have been searched)

Con esta estrategia resultaron 10 estudios. No se aplicaron filtros.

Así mismo, se realizó una búsqueda general en la base de datos Epistemonikos, encontrando en esta fuente, la mayoría de los estudios que se encontraron en Pubmed y Cochrane, por lo que se decidió basar la revisión del contenido de los estudios encontrados, de estas últimas bases de datos.

De la misma manera, al revisar los estudios que resultaron de las estrategias de búsqueda en las bases de datos ya mencionadas, se retomaron algunas referencias de interés para esta GPC, para revisar dichos estudios y considerar su inclusión en este apartado de la GPC.

Anexo 4. Términos y estrategia de búsqueda de evidencia para pregunta 4:

¿Debería usarse la relación proteína/ creatinina en una muestra de orina al azar versus proteína en orina de 24 horas como tamizaje para la detección de proteinuria en mujeres con sospecha de trastornos hipertensivos del embarazo?

("Pregnant women"[mesh] OR Pregnant women[tiab] OR Pregnant Woman[tiab] OR Woman, Pregnant[tiab] OR Women, Pregnant[tiab]) AND ("Pre-Eclampsia"[mh] OR Pre Eclampsia[tiab] OR Preeclampsia[tiab] OR Pregnancy Toxemia*[tiab] OR Edema-Proteinuria-Hypertension

Gestosis[tiab] OR Edema Proteinuria Hypertension Gestosis[tiab] OR Toxemia Of Pregnancy[tiab] OR Of Pregnancy, Toxemia[tiab] OR Pregnancies, Toxemia Of OR EPH Complex[tiab] OR EPH Toxemia*[tiab] OR Toxemia*, EPH[tiab] OR EPH Gestosis*[tiab] OR Toxemias, Pregnancy[tiab] OR Preeclampsia Eclampsia 1[tiab] OR Preeclampsia Eclampsia 1s[tiab] OR Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis[tiab])) AND (((Proteinuria) OR (24 hour urine[tiab])) OR (random urine[tiab])) AND ("Diagnosis"[mesh] OR Diagnosis[tiab] OR Diagnoses[tiab] OR Diagnose[tiab] OR Diagnoses and Examinations[tiab] OR Examinations and Diagnoses[tiab] OR Diagnoses and Examination[tiab] OR Examination and Diagnoses[tiab] OR Postmortem Diagnosis[tiab] OR Diagnoses, Postmortem[tiab] OR Diagnosis, Postmortem[tiab] OR Postmortem Diagnoses[tiab] OR Antemortem Diagnosis[tiab] OR Antemortem Diagnoses[tiab] OR Diagnoses, Antemortem[tiab] OR Diagnosis, Antemortem[tiab]))

Anexo 5. Términos y estrategia de búsqueda de la evidencia para pregunta 5:

¿En pacientes embarazadas con preeclampsia sin signos de gravedad y con edad gestacional > 34 y < 37 semanas, esta recomendado la finalización del embarazo versus el manejo expectante?

Pubmed: (((pregnancy greater than 34 weeks gestation) AND (preeclampsia)) AND (expectant management)) OR (termination of pregnancy).

Cochrane Lybrari: pregnancy and preeclampsia and management.

Epistemonikos: pregnancy and preeclampsia and expectant management.

Anexo 6. Términos y estrategia de búsqueda de la evidencia para pregunta 6:

¿Debería usarse el manejo expectante versus conducta intervencionista en pacientes con embarazo igual o mayor a 26 semanas y menor de 34 semanas, con diagnóstico de PE con signos de gravedad?

Población: embarazadas con PE y signos de gravedad.

“Pregnant Women”[mesh] OR Pregnant Woman[tiab] OR Woman, Pregnant[tiab] OR Women, Pregnant[tiab]

“Pre-Eclampsia” [mesh] OR Pre Eclampsia[tiab] OR Preeclampsia[tiab] OR Pregnancy Toxemia*[tiab] OR Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis[tiab] OR Edema Proteinuria Hypertension Gestosis[tiab] OR Toxemia Of Pregnancy[tiab] OR Of Pregnancy, Toxemia[tiab] OR Pregnancies, Toxemia Of OR EPH Complex[tiab] OR EPH Toxemia*[tiab] OR Toxemia*, EPH[tiab] OR EPH Gestosis*[tiab] OR Toxemias, Pregnancy[tiab] OR Preeclampsia Eclampsia 1[tiab] OR Preeclampsia Eclampsia 1s[tiab] OR Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis[tiab]

Intervención: parto

“Parturition”[mesh] OR Parturition*[tiab] OR Birth*[tiab] OR Childbirth*[tiab]

Comparador: manejo expectante

“Watchful Waiting”[mesh] OR Watchful Waiting[tiab] OR Waiting, Watchful[tiab] OR Expectant Management[tiab] OR Management, Expectant[tiab] OR Active Surveillance[tiab] OR Surveillance, Active[tiab]

Anexo 7. Términos y estrategia búsqueda para pregunta 7:

¿En pacientes con preeclampsia y con edad gestacional menor de 37 semanas, y con PAS > de 140 - 159 mmHg y PAD de 90 - 109 mmHg, está recomendado el inicio de terapia antihipertensiva?

Pubmed: (((antihypertensive treatment) AND (pregnancy from 24 to 37 weeks)) AND (systolic blood pressure greater than 140 mmHg)) AND (diastolic blood pressure greater than 90 mmHg)) OR (expectant management)

Cochrane Lybrari: pregnancy and gestational age greater than 24 weeks and less than 37 weeks and antihypertensive therapy

Epistemonikos: pregnancy and arterial hypertension and management

Anexo 8. Términos y estrategia búsqueda para pregunta 8:

¿Cuáles son los antihipertensivos de primera línea para el manejo de crisis hipertensivas en pacientes con preeclampsia?

Estrategia de búsqueda

Población: Pacientes con preeclampsia

“Pregnant Women”[mh] OR Pregnant Woman[tiab] OR Woman, Pregnant[tiab] OR Women, Pregnant[tiab]

“Pre-Eclampsia”[mh] OR Pre Eclampsia[tiab] OR Preeclampsia[tiab] OR Pregnancy Toxemia*[tiab] OR Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis[tiab] OR Edema Proteinuria Hypertension Gestosis[tiab] OR Toxemia Of Pregnancy[tiab] OR Of Pregnancy, Toxemia[tiab] OR Pregnancies, Toxemia Of OR EPH Complex[tiab] OR EPH Toxemia*[tiab] OR Toxemia*, EPH[tiab] OR EPH Gestosis*[tiab] OR Toxemias, Pregnancy[tiab] OR Preeclampsia Eclampsia 1[tiab] OR Preeclampsia Eclampsia 1s[tiab] OR Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis[tiab]

Intervención: Antihipertensivos de primera línea

“Antihypertensive Agents”[mh] OR Antihypertensive Agents[tiab] OR Agents, Antihypertensive[tiab] OR Antihypertensive Agent[tiab] OR Agent, Antihypertensive[tiab] OR Anti-Hypertensive Agent[tiab] OR Agent, Anti-Hypertensive[tiab] OR Anti Hypertensive Agent[tiab] OR Anti-Hypertensive Drug[tiab] OR Anti Hypertensive Drug[tiab] OR Drug, Anti-Hypertensive[tiab] OR Antihypertensive Drug[tiab] OR Drug, Antihypertensive[tiab] OR

Antihypertensives[tiab] OR Anti-Hypertensive Agents[tiab] OR Agents, Anti-Hypertensive[tiab] OR Anti Hypertensive Agents[tiab] OR Anti-Hypertensive Drugs[tiab] OR Anti Hypertensive Drugs[tiab] OR Drugs, Anti-Hypertensive[tiab] OR Anti-Hypertensives[tiab] OR Anti Hypertensives[tiab] OR Antihypertensive Drugs[tiab] OR Drugs, Antihypertensive[tiab] OR Anti-Hypertensive[tiab] OR Anti Hypertensive[tiab] OR Antihypertensive[tiab] OR Diuretics[tiab] OR Adrenergic Beta-Antagonists[tiab] OR Adrenergic Alpha-Antagonists[tiab] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors[tiab] OR Calcium Channel Blockers[tiab] OR Ganglionic Blockers[tiab] OR Vasodilator Agents[tiab]

Estrategia de búsqueda usada en PubMed

(((((hypertensive emergency[tiab] OR hypertension[tiab] OR hypertensive urgency[tiab] OR uncontrolled blood pressure[tiab] OR hypertensive crisis[tiab] OR raised blood pressure[tiab])) AND (pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR gestation[tiab]))) AND (nitroglycerin[tiab] OR nitrates[tiab] OR labetalol[tiab] OR beta blockers[tiab] OR pindolol[tiab] OR metoprolol[tiab] OR esmolol[tiab] OR verapamil[tiab] OR diltiazem[tiab] OR clonidine[tiab] OR beta-blockers[tiab] OR hydralazine[tiab] OR magnesium[tiab] OR vasodilators[tiab] OR nifedipine[tiab] OR nifedipine[tiab] OR calcium channel blockers[tiab] OR CCB[tiab] OR nitroprusside[tiab] OR nitric oxide[tiab]))) AND (randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab])

Anexo 9. Términos y estrategia búsqueda para pregunta 9:

¿Cuáles son los fármacos de primera línea recomendados para la prevención de la eclampsia?

Pubmed: (((("Eclampsia"[Mesh] OR Eclampsia[tiab]) OR ("Seizures"[Mesh] OR Seizures[tiab])) AND (("Anticonvulsants"[Mesh] OR Anticonvulsants[tiab] OR Anticonvulsive Agent [tiab] OR Agent, Anticonvulsive[tiab] OR Anticonvulsive Drug[tiab] OR Drug, Anticonvulsive[tiab] OR Anticonvulsive Drugs[tiab] OR Drugs, Anticonvulsive[tiab] OR Anticonvulsant[tiab] OR Anticonvulsant Drugs[tiab] OR Drugs, Anticonvulsant[tiab] OR Anticonvulsive Agents[tiab] OR Agents, Anticonvulsive[tiab] OR Anticonvulsant Drug[tiab] OR Drug, Anticonvulsant[tiab] OR Antiepileptic Agents[tiab] OR Agents, Antiepileptic[tiab] OR Antiepileptics[tiab] OR Antiepileptic Drug[tiab] OR Drug, Antiepileptic[tiab] OR Antiepileptic[tiab] OR Antiepileptic Agent[tiab] OR Agent, Antiepileptic[tiab] OR Antiepileptic Drugs[tiab] OR Drugs, Antiepileptic[tiab]) AND ("Magnesium Sulfate"[Mesh] OR Magnesium Sulfate[tiab] OR Sulfate, Magnesium[tiab] OR Magnesium Sulfate, Heptahydrate[tiab] OR Heptahydrate Magnesium Sulfate[tiab]))) AND ("prevention and control" [Subheading] OR Prophylaxis[tiab] OR preventive therapy[tiab] OR prevention and control[tiab] OR preventive measures[tiab] OR prevention[tiab] OR control[tiab])

Cochrane Library: eclampsia AND magnesium sulphate AND prevention and control.

Anexo 10. Términos y estrategia búsqueda para pregunta 10:

¿En pacientes con Síndrome de HELLP, está recomendado el uso de corticoesteroides para reducir la mortalidad materna?

Pubmed: (((pregnancy) AND (steroid treatment)) AND (HELLP syndrome)) OR (maternal mortality)

Cochrane Library: pregnancy and HELLP syndrome

Epistemonikos: HELLP syndrome and corticosteroids and management

Anexo 11. Términos y estrategia búsqueda para pregunta 11:

¿Cuáles son los antihipertensivos indicados para la hipertensión inducida por el embarazo durante el periodo postnatal (42 días)?

P: pregnant women, pregnancy-induced hypertension, Postnatal period, Postpartum

- Pregnant Women[mesh] OR Pregnant Woman[tiab] OR Woman, Pregnant[tiab] OR Women, Pregnant[tiab]
- Hypertension, Pregnancy-Induced [Mesh] OR Hypertension, Pregnancy-Induced[tiab] OR Hypertension, Pregnancy Induced[tiab] OR Pregnancy-Induced Hypertension[tiab] OR Pregnancy Induced Hypertension[tiab] OR Hypertensions, Pregnancy Induced[tiab] OR Induced Hypertension, Pregnancy[tiab] OR Induced Hypertensions, Pregnancy[tiab] OR Gestational Hypertension[tiab] OR Hypertension, Gestational[tiab] OR Transient Hypertension, Pregnancy[tiab] OR Hypertension, Pregnancy Transient[tiab] OR Pregnancy Transient Hypertension[tiab]
- Postpartum Period[Mesh] OR Postpartum period[tiab] OR Period, Postpartum[tiab] OR Postpartum[tiab] OR Postpartum Women[tiab] OR Women, Postpartum[tiab] OR Puerperium[tiab]

I: antihypertensive drugs, antihypertensive medications

Antihypertensive Agents[Mesh] OR Antihypertensive Agents[tiab] OR Agents, Antihypertensive[tiab] OR Antihypertensive Agent[tiab] OR Agent, Antihypertensive[tiab] OR Anti-Hypertensive Agent[tiab] OR Agent, Anti-Hypertensive[tiab] OR Anti Hypertensive Agent[tiab] OR Anti-Hypertensive Drug[tiab] OR Anti Hypertensive Drug[tiab] OR Drug, Anti-Hypertensive[tiab] OR Antihypertensive Drug[tiab] OR Drug, Antihypertensive[tiab] OR Antihypertensives[tiab] OR Anti-Hypertensive Agents[tiab] OR Agents, Anti-Hypertensive[tiab] OR Anti Hypertensive Agents[tiab] OR Anti-Hypertensive Drugs[tiab] OR Anti Hypertensive Drugs[tiab] OR Drugs, Anti-Hypertensive[tiab] OR Anti-Hypertensives[tiab] OR Anti Hypertensives[tiab] OR Antihypertensive Drugs[tiab] OR Drugs, Antihypertensive[tiab] OR Anti-Hypertensive[tiab] OR Anti Hypertensive[tiab] OR Antihypertensive[tiab] OR Adrenergic alpha-

Antagonists[tiab] OR Adrenergic beta-Antagonists[tiab] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors OR Diuretics[tiab] OR Ganglionic Blockers[tiab] OR Vasodilator Agents[tiab]



XI. Bibliografía:

1. Visual summaries | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2021 Dec 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/visual-summaries-8720711389>
2. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021 Sep 28;326(12):1192.
3. Schüneman H, Guyatt G. GRADE handbook [Internet]. [cited 2021 Dec 3]. Available from: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>
4. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PloS One*. 2017;12(3):e0174831.
5. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):e237.
6. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, Goulart MOF, Oliveira ACM. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2018 Sep;28(9):865–76.
7. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines*. 2018 Sep 9;6(3):91.
8. Weckman AM, McDonald CR, Baxter J-AB, Fawzi WW, Conroy AL, Kain KC. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Adv Nutr*. 2019 Sep;10(5):765–77.
9. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol*. 2014;5:372.
10. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2018 Oct 1 [cited 2021 Oct 17];2018(10). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001059.pub5>
11. Belizán JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr*. 1980 Oct 1;33(10):2202–10.
12. Hamlin RHJ. PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA. *The Lancet*. 1962 Apr 21;279(7234):864–5.

13. THE PREVENTION OF ECLAMPSIA AND PRE-ECLAMPSIA: Obstetrical & Gynecological Survey [Internet]. LWW. [cited 2021 Oct 16]. Available from: https://journals.lww.com/obgynsurvey/Fulltext/1952/06000/THE_PREVENTION_OF_ECLAMPSIA_AND_PRE_ECLAMPSIA.18.aspx
14. Repke JT, Villar J. Pregnancy-induced hypertension and low birth weight: the role of calcium. *Am J Clin Nutr.* 1991 Jul 1;54(1):237S-241S.
15. Villar J, Belizan JM, Fischer PJ. Epidemiologic observations on the relationship between calcium intake and eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 1983 Aug 1;21(4):271-8.
16. Repke JT, Villar J, Anderson C, Pareja G, Dubin N, Belizan JM. Biochemical changes associated with blood pressure reduction induced by calcium supplementation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Mar 1;160(3):684-90.
17. Segovia BL, Vega IT, Villarreal EC, Licon NA. [Hypocalciuria during pregnancy as a risk factor of preeclampsia]. *Ginecol Obstet Mex.* 2004 Nov 1;72:570-4.
18. Kazerooni T, Hamze-Nejadi S. Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2003 Mar 1;80(3):279-83.
19. Kumru S, Aydin S, Simsek M, Sahin K, Yaman M, Ay G. Comparison of serum copper, zinc, calcium, and magnesium levels in preeclamptic and healthy pregnant women. *Biol Trace Elem Res.* 2003 Aug 1;94(2):105-12.
20. Kisters K, Barenbrock M, Louwen F, Hausberg M, Rahn KH, Kosch M. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2000 Jul 1;13(7):765-9.
21. Duvekot EJ, de Groot CJM, Bloemenkamp KWM, Oei SG. Pregnant women with a low milk intake have an increased risk of developing preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Oct 10;105(1):11-4.
22. Isezuo SA, Ekele BA. Eclampsia and abnormal QTc. *West Afr J Med.* 2004 Jul 20;23(2):123-7.
23. Belizán JoséM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: Up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Apr 1;158(4):898-902.
24. Villar J, Repke JT. Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Oct 1;163(4, Part 1):1124-31.

25. The effect of iron absorption in patients receiving calcium supplementation | Cochrane Library [Internet]. [cited 2021 Oct 16]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-00234164/full>
26. Carroli G, Merialdi M, Wojdyla D, Abalos E, Campodonico L, Yao S-E, et al. Effects of calcium supplementation on uteroplacental and fetoplacental blood flow in low-calcium-intake mothers: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jan 1;202(1):45.e1-45.e9.
27. Gj H, Z M, Vc N, L M, S F, M S, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders is not associated with changes in platelet count, urate, and urinary protein: a randomized control trial. *Hypertens Pregnancy* [Internet]. 2008 [cited 2021 Oct 16];27(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18696358/>
28. J. M. Belizán JV. Long-term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ*. 1997 Aug 2;315(7103):281.
29. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30.
30. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012 Jun;3(2):118.
31. Kiely ME. Further evidence that prevention of maternal vitamin D deficiency may benefit the health of the next generation. *Br J Nutr*. 2016 Aug;116(4):573–5.
32. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(2):83–106.
33. Vitamin D: Screening and Supplementation During Pregnancy [Internet]. [cited 2021 Nov 25]. Available from: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2011/07/vitamin-d-screening-and-supplementation-during-pregnancy>
34. Weltgesundheitsorganisation, FAO, Vereinte Nationen, editors. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation; [Geneva, 9 - 16 April 2002]. Geneva: WHO; 2007. 265 p. (WHO technical report series).
35. van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, Murray E, Worsley A, Daly RM. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018 May 18;10(5):640.



36. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2020 Jun;39(6):1742–52.
37. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 23];(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008873.pub4/full?highLightAbstract=preeclamsi%7Cpreeclampsia%7Cd%7Cin%7Cvitamin>
38. World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition [Internet]. World Health Organization; 2005 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>
39. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cited 2021 Nov 25]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
40. Dietary reference values for vitamin D | EFSA [Internet]. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4547>
41. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):1142–52.
42. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005 [cited 2021 Nov 26];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005548/full>
43. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 26];(12). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004022.pub5/full>
44. Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. *BMJ Clin Evid*. 2011 Feb 14;2011:1402.
45. Is preeclampsia a variant of Liddles syndrome with enhanced activity of the epithelial sodium channel in the kidneys? | Cochrane Library [Internet]. [cited 2021 Nov 26].

Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01432421/full?highlightAbstract=salt%7Cdiet%7Clow%7Cpregnanc%7Cpregnancy>

46. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 14;168(7):713–20.
47. Hinderliter AL, Babyak MA, Sherwood A, Blumenthal JA. The DASH Diet and Insulin Sensitivity. *Curr Hypertens Rep*. 2011 Feb;13(1):67–73.
48. Jiang F, Li Y, Xu P, Li J, Chen X, Yu H, et al. The efficacy of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet with respect to improving pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders. *J Hum Nutr Diet*. 2019;32(6):713–8.
49. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 26];(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004659.pub3/full>
50. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy [Internet]. [cited 2021 Nov 26]. Available from: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/07/low-dose-aspirin-use-during-pregnancy>
51. De Berardis G, Lucisano G, D’Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA*. 2012 Jun 6;307(21):2286–94.
52. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):1.
53. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613–22.
54. Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021 Mar 9;16(3):e0247782.
55. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018 May;15(5):4361–9.
56. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia and its consequences: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2005 Mar 18;5:7.

57. Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J, Stenyakina A, Kaunitz AM. The Protein-to-Creatinine Ratio for the Prediction of Significant Proteinuria in Patients at Risk for Preeclampsia: a Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2013 Mar 20;43(2):211–20.
58. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul 1;183(1):s1–22.
59. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005 Sep;51(9):1577–86.
60. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):135–44.
61. Côté A-M, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):1003–6.
62. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Jul 9;345:e4342.
63. Stout MJ, Conner SN, Colditz GA, Macones GA, Tuuli MG. The Utility of 12-Hour Urine Collection for the Diagnosis of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Oct;126(4):731–6.
64. Wang Y, Hao M, Sampson S, Xia J. Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(3):607–22.
65. Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 26];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009273.pub2/full>
66. Guida JP de S, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm Preeclampsia and Timing of Delivery: A Systematic Literature Review. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2017 Nov;39(11):622–31.
67. Li J, Shao X, Song S, Liang Q, Liu Y, Qi X. Immediate versus delayed induction of labour in hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Nov 26;20(1):735.
68. de Sonnaville CMW, Hukkelhoven CW, Vlemmix F, Groen H, Schutte JM, Mol BW, et al. Impact of Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At Near Term-I (HYPITAT-I)

on obstetric management and outcome in The Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jan;55(1):58–67.

69. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 26];(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003106.pub3/full>
70. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1984 Sep;64(3):319–25.
71. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1996 [cited 2021 Oct 20];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000065/full>
72. Corticosteroides prenatales para acelerar la maduración del pulmón fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro - Roberts, D - 2017 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://login.research4life.org/tacsgr1www_cochranelibrary_com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub3/full/es
73. Derham RJ, Hawkins DF, Elder MG, Vries LSD, Aber VR. Outcome of pregnancies complicated by severe hypertension and delivered before 34 weeks; stepwise logistic regression analysis of prognostic factors. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1989 Oct 1;96(10):1173–81.
74. Magee L a., Yong P j., Espinosa V, Côté A m., Chen I, von Dadelszen P. Expectant Management of Severe Preeclampsia Remote from Term: A Structured Systematic Review. *Hypertens Pregnancy*. 2009 Jan 1;28(3):312–47.
75. Quintero-Ortíz MA, Grillo-Ardila CF, Amaya-Guio J. Expectant Versus Interventionist Care in the Management of Severe Preeclampsia Remote from Term: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet*. 2021 Aug;43(8):627–37.
76. Overview | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
77. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 27];(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002252.pub4/full>

78. Pels A, Mol BWJ, Singer J, Lee T, von Dadelszen P, Ganzevoort W, et al. Influence of Gestational Age at Initiation of Antihypertensive Therapy. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018 Jun;71(6):1170–7.
79. Magee L, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003 [cited 2021 Nov 27];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002863/full>
80. Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 [cited 2021 Nov 27];(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006907.pub2/full>
81. Bott-Kanner G, Hirsch M, Friedman S, Boner G, Ovadia J, Merlob P, et al. Antihypertensive Therapy in the Management of Hypertension in Pregnancy - A Clinical Double-Blind Study of Pindolol. *Clin Exp Hypertens B*. 1992 Jan 1;11(2–3):207–20.
82. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 31;2013(7):CD001449.
83. Swiet MD. *Medical Disorders in Obstetric Practice*. John Wiley & Sons; 2008. 627 p.
84. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009 Mar;30 Suppl A:S32-37.
85. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jan;158(1):80–3.
86. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens JASH*. 2008 Dec;2(6):484–94.
87. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009 Jun;49(3):242–6.
88. Magee LA, Helewa M, Rey E, HYPERTENSION GUIDELINE COMMITTEE, STRATEGIC TRAINING INITIATIVE IN RESEARCH IN THE REPRODUCTIVE HEALTH SCIENCES (STIRRHS) SCHOLARS. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2008 Mar;30(3 Suppl):S1–2.
89. Recommendations | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2021 Oct 28]. Available from:



<https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#management-of-chronic-hypertension-in-pregnancy>

90. World Health Organization. WHO recommendations: drug treatment for severe hypertension in pregnancy [Internet]. World Health Organization; 2018 [cited 2021 Oct 28]. 75 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277234>
91. Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;84(9):1906–16.
92. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*. 1994 Nov 26;309(6966):1395–400.
93. Pregnancy WHOICS of HD of. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jan 1;158(1):80–3.
94. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Jul;99(7):547–53.
95. Duley L, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003 [cited 2021 Nov 1];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000127/full>
96. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 4];(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000128.pub2/full/es>
97. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 4];(9). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002960.pub2/full/es>
98. Duley L, Johanson R. Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia: the evidence so far. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994 Jul;101(7):565–7.
99. Leveno KJ, Alexander JM, McIntire DD, Lucas MJ. Does magnesium sulfate given for prevention of eclampsia affect the outcome of labor? *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Apr;178(4):707–12.
100. Gülmezoglu AM, Duley L. Use of anticonvulsants in eclampsia and pre-eclampsia: survey of obstetricians in the United Kingdom and Republic of Ireland. *BMJ*. 1998 Mar 28;316(7136):975–6.



101. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 May;162(5):1141–5.
102. Begum R, Begum A, Johanson R, Ali MN, Akhter S. A low dose (“Dhaka”) magnesium sulphate regime for eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Nov;80(11):998–1002.
103. Pritchard JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet*. 1955 Feb;100(2):131–40.
104. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Apr 1;148(7):951–63.
105. Zuspan FP. Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced hypertension. A point of view. *Am J Obstet Gynecol*. 1978 Jul 15;131(6):591–7.
106. Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Mar;176(3):623–7.
107. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb;101(2):217–20.
108. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD007388.
109. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 1];(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000025.pub2/full>
110. D A, G C, L D, B F, J M, J N, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2021 Nov 25];359(9321). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057549/>
111. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 2];(9). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008148.pub2/full>
112. re124h.pdf [Internet]. [cited 2021 Dec 2]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2012/re124h.pdf>

113. Katz L, Amorim M, Souza JP, Haddad SM, Cecatti JG. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reprod Health*. 2013 May 22;10:28.
114. Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2015 Dec 3;21:3777–83.
115. Yang L, Ren C, Mao M, Cui S. Prognostic Factors of the Efficacy of High-dose Corticosteroid Therapy in Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome During Pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr 1;95(13):e3203.
116. Recommendations | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2021 Nov 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#antihypertensive-treatment-during-the-postnatal-period-including-during-breastfeeding>
117. Cairns AE, Peeling L, Duffy JMN, Roberts N, Tucker KL, Leeson P, et al. Postpartum management of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *BMJ Open*. 2017 Nov 28;7(11):e018696.
118. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(3):294–300.
119. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Jun;186(6):1174–7.
120. Watson DL, Sibai BM, Shaver DC, Dacus JV, Anderson GD. Late postpartum eclampsia: an update. *South Med J*. 1983 Dec;76(12):1487–9.
121. Martin JN, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):246–54.
122. Magee L, Dadelszen P von. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 15];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004351.pub3/full>
123. Barton JR, Hiett AK, Conover WB. The use of nifedipine during the postpartum period in patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Mar;162(3):788–92.
124. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Oct;181(4):858–61.

125. Efficacy of Alpha-methyldopa and Nifedipine in the Treatment of Postpartum Hypertension [Internet]. Epistemonikos. [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/0670ca1ee764935e9c3649b841beeb5828294d09>
126. Begum MR, Quadir E, Begum A, Akhter S, Rahman K. Management of hypertensive emergencies of pregnancy by hydralazine bolus injection vs continuous drip--a comparative study. *Medscape Womens Health*. 2002 Oct;7(5):1.
127. Griffis KR, Martin JN, Palmer SM, Martin RW, Morrison JC. Utilization of hydralazine or alpha-methyldopa for the management of early puerperal hypertension. *Am J Perinatol*. 1989 Oct;6(4):437-41.
128. Vigil-De Gracia P, Ruiz E, López JC, de Jaramillo IA, Vega-Maleck JC, Pinzón J. Management of severe hypertension in the postpartum period with intravenous hydralazine or labetalol: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(2):163-71.
129. Walss Rodríguez RJ, Villarreal Ordaz F. [Management of severe pre-eclampsia in the puerperium. Comparative study of sublingual nifedipine and hydralazine]. *Ginecol Obstet Mex*. 1991 Jul;59:207-10.
130. Hennessy A, Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Henderson-Smart DJ, Gillin AG, et al. A randomised comparison of hydralazine and mini-bolus diazoxide for hypertensive emergencies in pregnancy: the PIVOT trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Aug;47(4):279-85.
131. Garden A, Davey DA, Dommissie J. Intravenous labetalol and intravenous dihydralazine in severe hypertension in pregnancy. *Clin Exp Hypertens B*. 1982;1(2-3):371-83.
132. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1987 Sep;70(3 Pt 1):328-33.
133. Shumard K, Yoon J, Huang C, Nitsche JF. 718: Peripartum anti-hypertensive choice affects time to blood pressure control in treating hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan 1;214(1):S378.
134. Sharma KJ, Greene N, Kilpatrick SJ. Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: A randomized controlled trial. *Hypertens Pregnancy*. 2017 Feb;36(1):44-7.
135. Sharma KJ, Greene N, Kilpatrick SJ. 40: Oral labetalol compared to oral extended release nifedipine for persistent postpartum hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan 1;214(1):S27-8.

136. Fidler J, Smith V, De Swiet M. A randomized study comparing timolol and methyldopa in hospital treatment of puerperal hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1982 Dec;89(12):1031–4.
137. Lopes Perdigao J, Lewey J, Hirshberg A, Koelper N, Srinivas SK, Elovitz MA, et al. Furosemide for Accelerated Recovery of Blood Pressure Postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2021 May 5;77(5):1517–24.
138. Noronha Neto C C, Maia SSB, Katz L, Coutinho IC, Souza AR, Amorim MM. Clonidine versus Captopril for Severe Postpartum Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *PloS One*. 2017;12(1):e0168124.
139. Indapamide in the management of post-partum hypertension: a randomized, case-control study | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2021 Nov 16]. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/suppl_1/P1426/2860610?login=true
140. Krebs A. [Experience with serpasil and luminal in the management of pregnancy-and puerperal toxemias]. *Gynaecol Int Mon Rev Obstet Gynecol Rev Int Mens Obstet Gynecol Monatsschrift Geburtshilfe Gynakologie*. 1956 Apr;141(4):255–60.
141. Krebs A. [Tests of reserpine and phenobarbital in therapy of toxicosis of pregnancy and puerperium]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1956 May;16(5):410–22.
142. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: recommendations on how to use for breastfeeding [Internet]. GOV.UK. [cited 2021 Nov 12]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ace-inhibitors-and-angiotensin-ii-receptor-antagonists-recommendations-on-how-to-use-for-breastfeeding>
143. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 692: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2017 Apr;129(4):e90–5.