

# Serie guías clínicas: manejo de la preeclampsia (actualización)

Álvaro Sepúlveda-Martínez, Rodolfo Guíñez G., Carolina Silva G., Hugo Salinas P., Enrique Valdés R., Hernán Muñoz S., Mauro Parra-Cordero

*Unidad de Medicina Materno Fetal,  
Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCH.*

## **OBJETIVOS DE LA GUÍA CLÍNICA**

1. Identificar el perfil de riesgo de una paciente de padecer preeclampsia.
2. Conocer las formas de preeclampsia y sus complicaciones.
3. Identificar precozmente las formas de presentación graves.
4. Establecer un manejo adecuado en cada paciente con preeclampsia.
5. Determinar adecuadamente el momento del parto según el grado de severidad de preeclampsia.
6. Conocer la importancia y protocolos de predicción y prevención.

**Fecha creación: 15/01/2013**

**Fecha última actualización: 26/04/2018**

## **¿A QUIÉN VA DIRIGIDA LA PRESENTE GUÍA CLÍNICA?**

La siguiente guía va dirigida a matronas, estudiantes de Medicina, becados/residentes de Ginecología y Obstetricia, becados/residentes de Medicina Materno-Fetal, obstetras que se desempeñan en hospitales de 3° nivel y especialistas en Medicina Materno-Fetal, con el fin de actualizar los conocimientos en el diagnóstico y manejo de gestaciones únicas afectadas por preeclampsia.

## **NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN**

En la presente guía se utilizará la clasificación de nivel de evidencia y grado de recomendación propuesta por Harbour *et al*<sup>(1)</sup>.

## **NIVEL DE EVIDENCIA**

- 1++:** Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de estudios randomizados controlados (ERC) o ERC con riesgo muy bajo de sesgo.
- 1+:** Metaanálisis bien diseñados, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con riesgo bajo de sesgo.
- 1-:** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con alto riesgo de sesgo.
- 2++:** Revisiones sistemáticas de estudios caso-control o cohorte de alta calidad o estudios de caso-control o cohorte de alta calidad con riesgo muy bajo de factores confundentes o con alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2+:** Caso-control o cohortes bien desarrollados con bajo riesgo de factores confundentes, y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.

- 2-: Estudios caso-control o cohorte con alto riesgo de factores confundentes, y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3: Estudios no analíticos, por ejemplo, reporte de casos o serie de casos.
- 4: Opinión de expertos.

### GRADO DE RECOMENDACIÓN

- A: Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ERC en categoría 1++, y directamente aplicable a la población objetivo, o  
Una revisión sistemática de ERC o un nivel de evidencia consistente principalmente de estudios en categoría 1+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global en los resultados.
- B: Cantidad de evidencia que incluya estudios en categoría 2++ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o  
Evidencia extrapolada de estudios en categoría 1++ o 1+.
- C: Cantidad de evidencia que incluye estudios en categoría 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados, o  
Evidencia extrapolada de estudios en categoría 2++.
- D: Evidencia nivel 3 o 4, o  
Evidencia extrapolada de estudios 2+

### INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad que afecta al 2 – 8% de la población, siendo una causa importante de morbimortalidad materna y perinatal<sup>(2)</sup>. En Chile el último reporte oficial cataloga a la preeclampsia/eclampsia como la segunda causa de muerte materna con un 16,3% del total de muertes<sup>(3)</sup>.

La PE severa (PES) compromete al 0,5% de las embarazadas<sup>(4)</sup> y es responsable de aproximadamente el 50% de las restricciones de crecimiento fetal (RCF) de origen placentario con tasas de mortalidad materna descrita de 0,2% en países desarrollados. Generalmente se manifiesta antes de las 37 semanas, asocián-

dose en un 80 a 90% con complicaciones neonatales si se presenta durante el segundo trimestre de gestación. Puede presentarse también durante el puerperio en hasta un 0,3 – 27,5% de las pacientes<sup>(5)</sup>. Una manifestación extrema de la PES es la eclampsia, la cual se observa en menos del 1% de las pacientes<sup>(6)</sup>, pero que se asocia con resultados maternos y perinatales adversos. En pacientes con PES se observa en un 2 – 2,3%, mientras que en PE sin criterios de severidad se observa en el 0,6% de los casos. En un 25% de los casos, la eclampsia se presenta dentro de las 48 horas postparto y las 6 semanas de puerperio<sup>(7)</sup>.

### DEFINICIÓN

#### ¿Cuál es el consenso actual con respecto a la definición de preeclampsia y sus complicaciones?

- Para el diagnóstico de preeclampsia se recomienda utilizar la definición establecida por la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). (*Grado de recomendación D*)
- No se recomienda la determinación de proteinuria 24 horas para el diagnóstico de preeclampsia severa ante signos de severidad por compromiso sistémico. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda la determinación de IPC (índice proteinuria/creatininuria) previo a iniciar recolección de orina 24 horas como medida rápida de diagnóstico de preeclampsia. (*Grado de recomendación D*)
- No se recomienda el uso de ácido úrico como criterio de severidad en pacientes con diagnóstico confirmado de preeclampsia. (*Grado de recomendación B*)

El año 2014 se publica el consenso de la ISSHP [4]<sup>(8)</sup> que establece la definición de preeclampsia como la presencia de hipertensión en embarazo, definida como presencia de presiones sistólicas  $\geq 140$  mmHg y/o diastólicas  $\geq 90$  mmHg en gestante previamente normotensa con embarazo sobre las 20 semanas, asociada a una o más de las siguientes:

- Proteinuria: IPC en muestra aislada  $\geq 0,3$  o proteinuria 24 horas  $\geq 300$  mg/día o 1g/L, siendo un parámetro fundamental en el diagnóstico.

- Disfunción orgánica materna: insuficiencia renal aguda (crea  $\geq 1,02$  mg/dl); compromiso hepático (aumento transaminasas al menos al doble del valor de referencia y/o dolor abdominal epigástrico), complicaciones neurológicas (eclampsia, ceguera, accidente vascular encefálico (AVE), *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES), compromiso conciencia, cefalea intensa asociada a hiperrreflexia, presencia de escotoma visual persistente) o alteraciones hematológicas (trombocitopenia  $<150.000$ , coagulación intravascular diseminada [CID] o signos de hemólisis).
- Disfunción útero-placentaria: presencia de restricción de crecimiento fetal.

A su vez, el año 2013, un Consenso del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG por sus siglas en inglés), definió la PE como: presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o diastólica  $\geq 90$  mmHg en al menos dos tomas con 4 horas de separación, asociado a proteinuria  $\geq 300$  mg en 24 horas (o un IPC  $\geq 0.3$  en muestra aislada) en paciente embarazada con edad gestacional de al menos 20 semanas y cifras tensionales normales previo al embarazo.

Ante signos de severidad como presencia de síndrome de HELLP, falla renal aguda, edema pulmonar o alteración visual o cerebral, se puede prescindir de la determinación de proteinuria para el diagnóstico. En pacientes con cifras tensionales en rango de crisis, ambas tomas pueden ser medidas con un intervalo de

minutos para realizar el diagnóstico [4]<sup>(9)</sup>. Datos locales descritos por Valdés *et al* demostraron que un valor de IPC  $>0,36$  presenta un valor predictivo positivo de PE de 96,4%, con un 4% de falsos positivos [3]<sup>(10)</sup>.

Un metaanálisis que incluyó 18 estudios y 3.913 pacientes evaluó el rol del ácido úrico para determinación de riesgo de complicaciones maternas y perinatales. Todas las variables evaluadas, tanto maternas como perinatales, lograron una predicción pobre con LR (del inglés *likelihood ratio* = razón de verosimilitud) inferiores a 5 [2++]<sup>(11)</sup>.

Para el desarrollo de esta guía se considerarán los siguientes criterios para el diagnóstico de preeclampsia y su forma severa, descritos en Tabla 1.

### Complicaciones de la preeclampsia severa

La **eclampsia** se define como la aparición de convulsiones tónico-clónicas durante el embarazo en paciente sin patología neurológica preexistente en presencia de síntomas de PE<sup>(6)</sup>; sin embargo, hasta en un 16% de los casos se ha reportado cifras tensionales normales<sup>(12)</sup>. Otros síntomas asociados a eclampsia son cefalea, alteración visual (visión borrosa) y fotofobia.

El **síndrome de HELLP** se define según Sibai como: hemólisis (H) identificada por la presencia de esquistocitos en frotis directo de sangre, bilirrubina indirecta  $> 1,2$  mg/dl y aumento de lactato deshidrogenasa  $>$  dos veces el valor de referencia local, elevación de

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de preeclampsia y preeclampsia con criterios de severidad**

Marcador clínico	Preeclampsia	Preeclampsia con criterios de severidad
Presión arterial	PAS $\geq 140$ y $<160$ y/o PAD $\geq 90$ y $<110$	PAS $\geq 160$ y/o PAD $\geq 110$
Proteinuria	$>300$ mg/día o IPC $>0,3$	No aplica.
Diuresis	$> 500$ ml / día	$\leq 500$ ml / día o 0,5ml/h
Compromiso sistémico	No	Edema pulmonar, insuficiencia renal aguda, hematoma subcapsular hepático, dolor epigástrico, náuseas o vómitos
Compromiso neurológico	No	Convulsiones, cefalea, fotopsia, ceguera (PRES), visión borrosa, alteración estado mental
Compromiso laboratorio	No	Plaquetas $<100.000$ , GOT $>70$ , LDH $>2v$ V.R.
Compromiso fetal	No	Restricción de crecimiento fetal

V.R.= valor de referencia laboratorio local; IPC= índice proteinuria / creatinuria en muestra de orina aislada.

enzimas hepáticas (EL) identificada por presencia de GOT > 70 UI/L o 2 veces el valor de referencia, y trombocitopenia (LP) definida como un recuento plaquetario inferior a 100.000. Se considerará como HELLP incompleto la ausencia de algunos de los criterios mencionados<sup>(13)</sup>. Criterios clínicos (signos y síntomas sugerentes, pero no exclusivos para el diagnóstico) que pueden observarse en el síndrome de HELLP según frecuencia, son los siguientes: dolor epigástrico o hipocondrio derecho (40 a 90%), náuseas o vómitos (29 a 84%), cefalea (33 a 61%), hipertensión (82 a 88%), proteinuria (86 a 100%)<sup>(14)</sup>.

El PRES por sus siglas en inglés (*posterior reversible encephalopathy syndrome*) es un síndrome raro y con compromiso severo reversible del sistema nervioso central. Durante el embarazo puede ser causado por cuadros como la preeclampsia severa. Corresponde a la presencia de edema de predominio occipital asociado a síntomas como compromiso visual, ceguera transitoria, cefalea, vómitos, compromiso de conciencia variable y convulsiones<sup>(15)</sup>.

Se considerará en el desarrollo de esta guía como “Doppler de arterias uterinas alterado” cuando el valor IP (índice de pulsatilidad) promedio se observa sobre el p95 para la edad gestacional según valores de referencia descritos por Gómez *et al*<sup>(16)</sup>.

## PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN

### ¿Es útil la identificación de factores de riesgo antenatales en la pesquisa de pacientes en riesgo de preeclampsia durante el embarazo actual?

- No se recomienda el uso de tablas de riesgo como método de cribado de preeclampsia en el primer trimestre de embarazo. (*Grado de recomendación D*)

Se han descrito diversos factores de riesgo de PE, destacando los mencionados en la Tabla 2<sup>(2,17)</sup>.

La identificación de cualquiera de estos factores de riesgo ubicaría a la paciente como de alto riesgo de PE, con el consiguiente manejo y vigilancia más riguroso; sin embargo, un estudio reciente comparó el desempeño de la determinación de riesgo por antecedentes de ACOG (Estados Unidos) y NICE

**Tabla 2. Factores de riesgo clínicos de preeclampsia**

	RR / OR
Nulípara	2,91
Múltipara	
PE en embarazo previo	10,6
Período intergestacional > 10 años	Aumentado (no definido)
Edad materna > 40 años	1,49
Múltipara	1,96
Obesidad	2,56
Historia familiar de PE (madre o hermana)	2,90
Presión diastólica >80mmHg	Aumentado (no definido)
Proteinuria ≥300mg / día	Aumentado (no definido)
Embarazo múltiple	4,27
Enfermedades médicas preexistentes	
Hipertensión crónica	4,07
Enfermedad renal preexistente	1,34
Diabetes pregestacional	4,29
Síndrome anticuerpos antifosfolípidos	9,72

(Reino Unido), y los comparó con el uso del modelo multivariado propuesto por la Fetal Medicine Foundation. El uso exclusivo de tablas de riesgo de ACOG y NICE se asocian a tasas de detección (falsos positivos) de 90% (64,2%) y 39% (10,2%), respectivamente [2-]<sup>(18)</sup>.

### ¿Es útil el Doppler de arterias uterinas en población general para la predicción de preeclampsia severa?

- En el primer trimestre en población general se recomienda el uso del modelo predictivo que combina la medición del Doppler de arterias uterinas, presión arterial media, historia obstétrica y antecedentes de patologías crónicas, para la predicción de preeclampsia menor a 37 semanas. (*Grado de recomendación A*)
- En el segundo trimestre se recomienda la medición del Doppler de arterias uterinas para predicción de PE precoz. (*Grado de recomendación B*)

Diversos modelos predictivos multivariados de primer trimestre han sido desarrollados, tanto para la predicción de PE prematura (< 37 semanas) como PE

precoz (<34 semanas) [2+] <sup>(19-23)</sup>. El último modelo desarrollado por la Fetal Medicine Foundation y que fue publicado el año 2016, hace uso de un análisis de sobrevida basado en competencia de riesgos. La combinación de historia materna, presión arterial media, Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (PLGF), demostró una tasa de detección de 75% con un 10% de falsos positivos [2++]. La exclusión del PLGF del modelo disminuye la tasa de detección a 70% <sup>(24)</sup>. Este modelo ha sido validado posteriormente en un estudio prospectivo randomizado que incluyó 1.776 pacientes en 7 países [1+] <sup>(25)</sup>.

El Doppler de arterias uterinas alterado en el segundo trimestre combinado con los antecedentes maternos ha demostrado tasas de predicción de PE precoz de hasta 90% <sup>(26)</sup> [2+], siendo el mejor parámetro aislado de predicción en esta etapa del embarazo.

### **¿Existe evidencia que demuestre utilidad de las estrategias farmacológicas de prevención de preeclampsia en población de alto riesgo?**

- En pacientes de alto riesgo de PE prematura según el modelo combinado de la FMF, se recomienda utilizar aspirina en dosis 100 – 150 mg a la noche antes de las 16 semanas. (*Grado de recomendación A*)
- En mujeres con Doppler de arterias uterinas alterado a las 22-24 semanas, no se recomienda el uso de aspirina para prevención de PE debido a la escasa o nula prevención demostrada. (*Grado de recomendación A*)
- El uso de l-arginina combinado con vitaminas antioxidantes desde las 14 semanas como profilaxis de PE en pacientes de alto riesgo podría tener utilidad clínica; sin embargo, se requieren más estudios randomizados y metaanálisis posteriores para recomendar su uso de forma rutinaria. (*Grado de recomendación A*)
- La suplementación con calcio como prevención de PE es recomendable en mujeres de riesgo alto de PE y en pacientes con consumo dietario insuficiente. (*Grado de recomendación A*)

La identificación de los distintos factores de riesgo tanto pregestacionales como gestacionales, asociado al mayor conocimiento en la fisiopatología de la PE ha incentivado el desarrollo de diversas estrategias de prevención.

La aspirina ha sido evaluada extensamente como una eventual terapia preventiva de PE en pacientes de bajo y alto riesgo. Evidencia actual ha demostrado consistentemente que el uso de aspirina iniciada en el segundo trimestre no presenta beneficio, o sólo marginalmente en la prevención de PE severa [1+] <sup>(27-30)</sup>.

Sin embargo, el año 2010 un metaanálisis de estudios randomizados en que se utilizó aspirina en dosis bajas (60 a 150 mg) versus placebo o no tratamiento en mujeres de alto y bajo riesgo de menos de 16 semanas, demostró una disminución de 53% y 91% en la incidencia de PE y PE severa respectivamente con un NNT de 7 para esta última y demostrando también una disminución de 53% en la incidencia de restricción de crecimiento fetal < p10. [1++]<sup>(31)</sup>. Resultados similares fueron demostrados en pacientes con PE <37 semanas y PE severa (RR 0,11 y RR 0,22 respectivamente) [1++]<sup>(32,33)</sup>.

Un reciente estudio randomizado controlado con placebo en 7 países evaluó la utilidad de la aspirina en dosis de 150 mg a la noche en pacientes de alto riesgo de preeclampsia prematura según el modelo propuesto por O’Gorman *et al* <sup>(24)</sup>. Aquellas pacientes seleccionadas fueron randomizadas a aspirina versus placebo, iniciando la terapia entre las 11+0 y 13+6 semanas. El grupo de aspirina presentó una reducción de 62% de la incidencia de PE prematura (< 37 semanas), en comparación con el grupo control (OR=0,38; IC 95% 0,20–0,74; p=0,004) [1++]<sup>(25)</sup>.

Los datos demostrados en el estudio ASPRE fueron confirmados con un reciente metaanálisis que incluyó 16 estudios y 18.907 pacientes. Se observó una reducción de 67% de PE prematura (RR: 0,33; IC 95% 0,19–0,57) si dosis de al menos 100 mg al día son iniciados antes de las 16 semanas de gestación [1++]<sup>(34)</sup>.

Con respecto al uso de l-arginina como prevención de PE en pacientes de alto riesgo, hasta la fecha existe solo un estudio randomizado realizado en México. Vadillo-Ortega *et al* randomizaron 672 pacientes de alto riesgo de PE basado en historia previa de PE o familiar de primer grado con antecedente de PE, desde las 14 hasta las 32 semanas de gestación. 222 recibieron un suplemento alimentario en barra con placebo, 228 recibieron un suplemento con l-arginina y vitaminas antioxidantes y 222 pacientes sólo recibieron

una barra alimenticia con vitaminas antioxidantes. El grupo que recibió l-arginina y vitaminas antioxidantes combinadas presentó una incidencia de PE significativamente menor que el grupo placebo (RR 0,17; IC 95% 0,12-0,21) y que el grupo con sólo vitaminas (RR 0,09; IC 95% 0,05-0,14) [1+]<sup>(35)</sup>.

El uso de suplementación de calcio en mujeres con consumo deficiente ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de PE. Kumar A *et al* randomizaron a 552 pacientes a 2 g diarios de calcio versus placebo desde las 12-25 semanas hasta el parto. El grupo con calcio presentó una disminución de 70% en la incidencia de PE (OR 0,31; IC 95% 0,15-0,63) y de 50% en la incidencia de parto prematuro (OR 0,51; IC 95% 0,28-0,93) [1+]<sup>(36)</sup>. Dos metaanálisis recientes confirmaron estos hallazgos. El primero evaluó 10 estudios randomizados de suplementación de calcio versus placebo o nada en países subdesarrollados y demostró una reducción de 59% en la incidencia de PE (RR 0,41; IC 95 % 0,24-0,69) [1++]<sup>(37)</sup>. El segundo metaanálisis demostró una reducción significativa de PE en pacientes con bajo consumo dietario de calcio (RR 0,73; IC 95% 0,61-0,87) y en mujeres de alto riesgo (RR 0,17; IC 95% 0,07-0,41); sin embargo, no demostró utilidad en pacientes con consumo adecuado de calcio (RR 0,88; IC 95% 0,77-1,02) [1++]<sup>(38)</sup>.

## MANEJO

El manejo de la PE depende principalmente de dos factores: grado de severidad y edad gestacional.

### ¿Cuál es la mejor evidencia disponible con respecto al manejo de la preeclampsia sin criterios de severidad?

- Se recomienda realizar la medición del Doppler de arterias uterinas en pacientes con PE al momento del diagnóstico para determinar pacientes con mayor riesgo de complicaciones perinatales. (*Grado de recomendación B*)
- No se recomienda el uso de antihipertensivos orales de mantención en pacientes con PE sin criterios de severidad. (*Grado de recomendación B*)
- Se recomienda el uso de terapia antihipertensiva periparto en pacientes con PE sin criterios de severidad con cifras de 150- 59 / 99-109 mmHg,

con el objetivo de disminuir el riesgo de accidente vascular encefálico. (*Grado de recomendación D*)

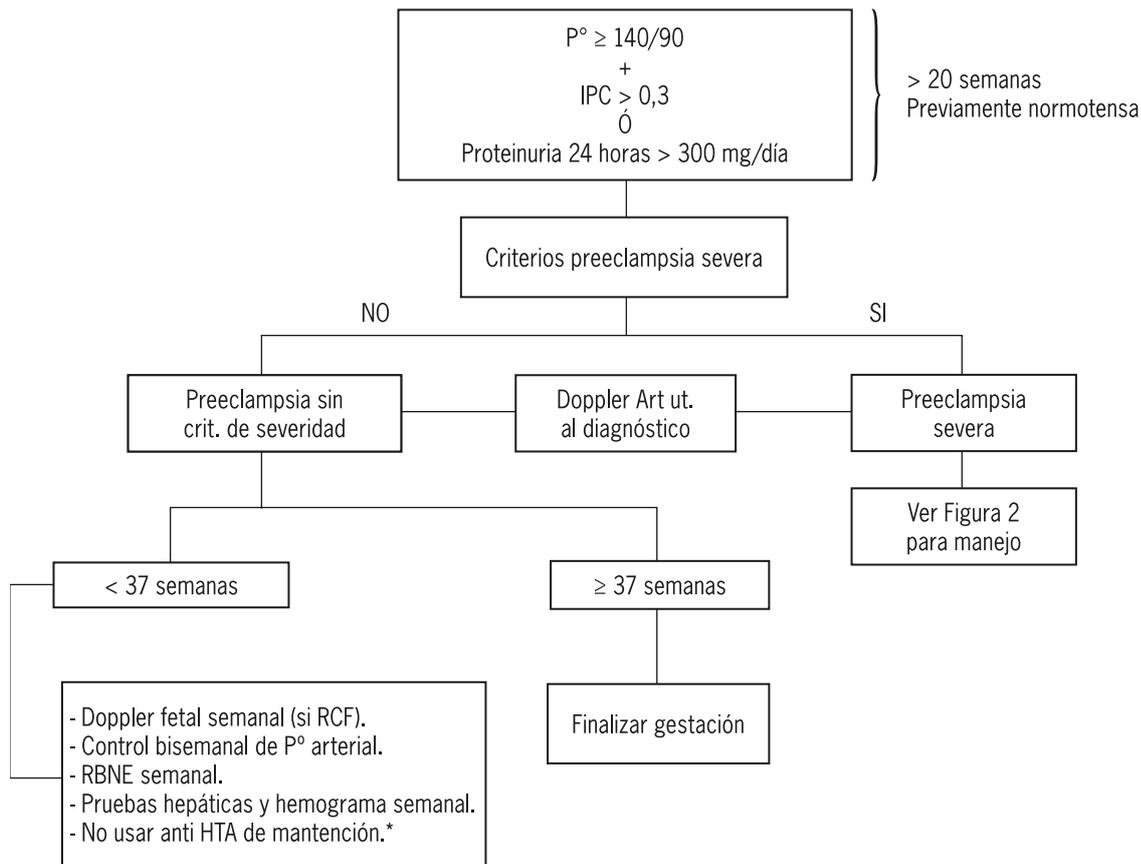
- Se recomienda que las pacientes con PE sin criterios de severidad deben interrumpir la gestación a las 37 semanas. (*Grado de recomendación A*)

**PE sin criterios de severidad:** el manejo de la PE sin criterios de severidad dependerá de la edad gestacional (Figura 1). Con diagnóstico antes de la semana 37 se recomienda manejo expectante ambulatorio con control semanal materno y monitorización de bienestar fetal (registro basal no estresante -RBNE- y/o ecografía obstétrica). El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda que toda mujer con PE sin criterios de severidad debe ser monitoreada con registro materno diario de movimientos fetales, control bisemanal de cifras tensionales y control semanal con pruebas hepáticas y recuento plaquetario [4]<sup>(8)</sup>.

En pacientes con PE sin criterios de severidad diagnosticada después de las 34 semanas, la utilización del Doppler de arterias uterinas al momento del diagnóstico o Doppler alterado a las 22-24 semanas, ha permitido clasificar a la paciente en una categoría de mayor riesgo, presentando 4 veces más riesgo de resultado perinatal adverso que pacientes con PE leves tardías con Doppler normal [2+]<sup>(39)</sup>. El uso de antihipertensivos orales en el manejo de PE sin criterios de severidad no ha demostrado utilidad clínica consistente [2+]<sup>(40)</sup>. Hasta la fecha no existen estudios randomizados bien diseñados ni metaanálisis que comparen el tratamiento antihipertensivo oral versus placebo en el manejo de PE leve. Pacientes con PE sin criterios de severidad expuestas a terapia de mantención han demostrado una disminución del peso del recién nacido sin asociarse a una disminución de la PE severa. Por lo tanto, el último consenso de ACOG no recomienda el tratamiento de mantención en este grupo<sup>(8)</sup>.

En PE sin criterios de severidad desde las 37 semanas se deberá interrumpir el embarazo por la vía más expedita según condiciones obstétricas. El año 2009 el estudio HYPITAT randomizó en 38 centros a 756 pacientes con hipertensión gestacional o PE leves desde las 36 semanas a inducción de parto o conducta expectante hasta las 41 semanas (o descompensación materna), demostrando una reducción significativa de las complicaciones maternas en el grupo con in-

**Figura 1. Diagnóstico y manejo de la preeclampsia sin criterios de severidad**



\* Sólo usar si PAS 150 - 159 mmHg o PAD 100 - 109 mmHg.

IPC=índice proteinuria; creatininuria; RCF=restricción de crecimiento fetal; RBNE=registro fetal no estresante.

ducción (RR 0,71; IC 95% 0,59–0,86;  $p < 0,0001$ ) sin diferencias significativas en las complicaciones neonatales [1+]<sup>(41)</sup>. Este estudio concluye que la inducción desde las 37 semanas en pacientes con hipertensión gestacional o PE leves es recomendable. Por otra parte, el estudio multicéntrico HYPITAT II publicado el 2015, randomizó a pacientes con PE leve e hipertensiones gestacionales de bajo riesgo entre las 34 y 37 semanas a interrupción inmediata (dentro de 24 horas post randomización) versus manejo expectante hasta las 37 semanas. No hubo diferencias en las complicaciones maternas; sin embargo, el grupo de interrupción inmediata se asoció a un aumento significativo de morbilidad respiratoria grave neonatal (RR= 3,3; IC 95% 1,4–8,2;  $p = 0,005$ ) [1+]<sup>(42)</sup>.

Durante el trabajo de parto/inducción se debe mantener vigilancia estricta del bienestar fetal y cifras tensionales maternas para detección precoz de severidad intraparto. Evidencia retrospectiva reciente que incluyó 239.454 pacientes con PE (52,9% leve, 13,2% PE sobreagregada a hipertensión crónica y 33,9% severa) demostró que el uso de terapia antihipertensiva, tanto oral como endovenosa, se asoció a una disminución significativa de la incidencia de accidente vascular encefálico [2-]<sup>(43)</sup>; sin embargo, dado que el beneficio específico en PE leve no es mencionado, su uso quedará limitado a aquellas pacientes con cifras tensionales de 150–159 mmHg sistólica y/o 99–109 mmHg diastólica [4].

## ¿Tiene utilidad el manejo expectante en pacientes con preeclampsia severa de menos de 34 semanas?

- Se recomienda el manejo expectante en toda paciente con PES menor a 34 semanas con cuadro clínico estable tanto materno como fetal. (*Grado de recomendación A*)
- En pacientes con PES y restricción de crecimiento fetal menor a 34 semanas se recomienda el manejo expectante. (*Grado de recomendación D*)
- En pacientes con síndrome de HELLP menor a 34 semanas con cuadro materno y fetal estable se recomienda un manejo activo intentando completar curso corticoideal para maduración pulmonar. (*Grado de recomendación D*)
- En pacientes con Síndrome de HELLP menor a 34 semanas no se recomienda el manejo expectante por no haber evidencia suficiente que justifique esta conducta. (*Grado de recomendación D*)

**PE Severa (PES):** el manejo de la PES se centra en tres pilares: edad gestacional al diagnóstico, compromiso materno y compromiso fetal (Figura 2). De éstos, la edad gestacional pareciera ser la de mayor impacto, observándose un mayor compromiso fetal y materno a edades gestacionales menores. Existe consenso que pacientes con PES sobre las 34 semanas deben interrumpirse por la vía más expedita según condiciones obstétricas. En PES < 34 semanas ha surgido la tendencia de realizar conducta expectante con el fin de lograr el beneficio de los corticoides y aumentar la edad gestacional al parto con el consiguiente mayor riesgo de complicaciones maternas<sup>(44)</sup>.

**Manejo expectante:** evidencia durante los últimos 20 años ha demostrado que la conducta expectante entre las 28 y 32-34 semanas ha disminuido significativamente las complicaciones neonatales sin un incremento significativo de las complicaciones maternas [1+]<sup>(45,46)</sup>; sin embargo, es importante recordar que un 16 a 34% de las pacientes ingresadas por PES no serán factibles de ofrecer conducta expectante por descompensación previo a cumplir el curso corticoideal completo<sup>(45,46)</sup>.

Un reciente metaanálisis de estudios randomizados demostró que en pacientes con PES o hipertensión

severa con edad gestacional menor a 34 semanas, el manejo activo (interrupción electiva) se asoció a un menor riesgo de desprendimiento placentario (RR= 0,43 [0,19–0,98]), pero a costa de un incremento de 50% en la necesidad de apoyo ventilatorio neonatal (RR= 1,50 [1,11–2,02]). La conducta activa < 34 semanas no se asoció a un incremento significativo de enterocolitis necrotizante ni hemorragia cerebral neonatal [1+]<sup>(47)</sup>.

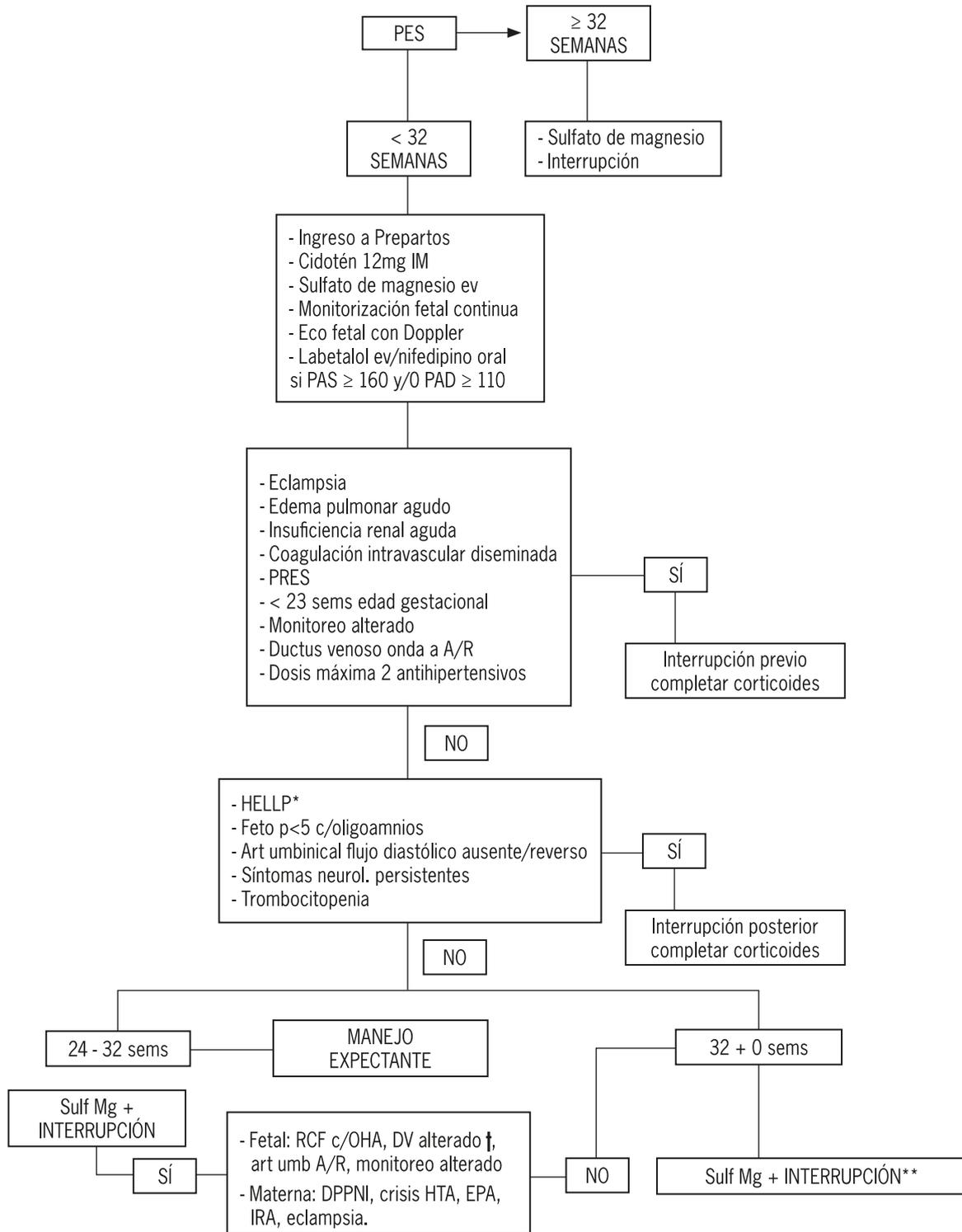
La asociación de restricción de crecimiento fetal (RCF) severo (<p5) en pacientes con PES en manejo expectante entre las 24 y 33 semanas se ha asociado a un incremento del riesgo de mortalidad fetal y perinatal principalmente en el grupo < 26 semanas, pero sin incremento de la morbilidad materna [3]<sup>(48,49)</sup>. La asociación de PES y RCF en embarazos < 34 semanas se ha asociado a una latencia del manejo expectante menor que fetos de peso normal [2-]<sup>(50)</sup>. Si la asociación a RCF se da en pacientes con PES de segundo trimestre, el manejo expectante ha demostrado no aumentar el riesgo de complicaciones maternas y con tasas de sobrevida perinatal similar al grupo de fetos sin RCF [2-]<sup>(51)</sup>.

En pacientes con PES y síndrome de HELLP con edad gestacional inferior a 34 semanas, un estudio retrospectivo que incluyó 118 pacientes demostró que la conducta activa con interrupción precoz dentro de 48 horas del ingreso hospitalario se asocia a un riesgo elevado de hemorragia post parto (RR= 5,38 [1,2–24,06]), síndrome de distrés respiratorio neonatal (RR= 3,1 [1,4–7,1]), sepsis (RR= 2,5 [1,1–6,0]), hemorragia intraventricular neonatal (RR= 5,4 [2,1–13,6]) y necesidad de transfusión (RR= 6,1 [1,7–21,7]) en comparación con un manejo expectante una vez finalizada la administración de corticoides [2-]<sup>(52)</sup>; sin embargo, estos resultados deben mirarse con precaución debido a la naturaleza observacional del estudio.

## ¿Cuál es el mejor tratamiento de las crisis hipertensivas en pacientes con preeclampsia?

- Para el manejo de crisis hipertensivas en el período antenatal se recomienda como primera línea el uso de labetalol ev o nifedipino oral. (*Grado de recomendación A*)

**Figura 2. Manejo de la preeclampsia severa**



\* SÓLO SI ESTÁ ESTABLE; \*\*excepto PES por proteinuria y resto normal. En ese caso manejo expectante hasta 34 semanas.

† 24 - 28 sems: DV ausente o reverso; 28-32 semanas: DV IP p99.

- Para el manejo de crisis hipertensivas refractarias a primera línea de tratamiento se recomienda coordinar con anestesiólogo o especialista en Medicina Materno-fetal el uso de terapia con bomba de infusión y monitorización continua. (*Grado de recomendación D*)
- El uso de nicardipino en bomba de infusión se recomienda como una opción de segunda línea aceptable para las crisis hipertensivas en el período antenatal, debido a su perfil de seguridad hemodinámica materna y fetal. (*Grado de recomendación D*)

**Manejo de crisis hipertensivas:** en toda paciente con diagnóstico de PES con cifras tensionales  $\geq 160/110$ , la ACOG considera como droga de primera línea el uso de labetalol ev, según el esquema en Tabla 3, o hidralazina ev en bolos, siendo el nifedipino oral una alternativa aceptable<sup>(53)</sup>. A pesar de considerarse hace varios años a la hidralazina como droga de primera línea, un metaanálisis de ensayos clínicos demostró que esta droga se asocia a un mayor riesgo de hipotensión, DPPNI, cesárea y APGAR bajo al minuto<sup>(54)</sup>. Diversos estudios randomizados posteriores han intentado definir la mejor droga de primera línea. Vigil-de Gracia *et al* compararon labetalol e hidralazina (no ciego), demostrando que labetalol es tan efectivo como hidralazina en el control de crisis y con menos efectos maternos, aunque no significativos [1+]<sup>(55)</sup>. Recientemente un estudio randomizado comparó el uso de hidralazina ev con nifedipino oral para el manejo de crisis hi-

pertensivas, demostrando un tiempo de acción efectiva y dosis necesarias similares en ambas terapias, siendo ambas alternativas válidas para este grupo de pacientes [1-]<sup>(56)</sup>.

Recientemente se evaluó la efectividad del nifedipino oral en el manejo de crisis hipertensivas en pacientes con PES. Raheem *et al* randomizaron a 50 pacientes a recibir labetalol ev + comprimidos placebo o placebo ev + nifedipino comprimido oral. Concluyeron que el nifedipino oral es igual de efectivo y con tiempo de acción similar a labetalol ev [1+]<sup>(57)</sup>; sin embargo, este estudio tiene la deficiencia metodológica del escaso número de casos evaluados. En contraparte, un estudio randomizado controlado con diseño similar demostró que el uso de nifedipino oral se asocia a un tiempo de acción más rápido (40 vs. 60 minutos,  $p=0,008$ ) y con menos dosis necesarias (2 vs. 3,  $p=0,008$ ) que labetalol ev en lograr revertir cifras tensionales en rango de crisis [1-]<sup>(58)</sup>.

#### ¿Cuál es la droga de elección para la prevención de eclampsia?

- Se recomienda que toda paciente con preeclampsia severa debe recibir sulfato de magnesio según protocolos locales, para prevención de eclampsia. (*Grado de recomendación A*)

**Prevención de eclampsia:** hasta la fecha, el sulfato de magnesio es la droga de elección en la prevención

**Tabla 3. Manejo de primera línea de crisis hipertensiva**

<b>Droga primera línea Labetalol ev</b>	<b>Droga primera línea nifedipino oral</b>
20mg ev y controlar en 15 minutos, 40mg ev si persiste crisis, controlar en 15 minutos, 80mg ev si persiste en crisis, controlar en 15 minutos, 80mg ev si persiste en crisis, controlar en 15 minutos, Pasar a segunda línea si persiste crisis.	Nifedipino 10mg oral, controlar en 15 minutos Nifedipino 10mg oral si persiste en crisis, controlar en 15 minutos, Si persiste en crisis, nifedipino 10mg oral (máximo 5 ciclos en total). Si persiste en crisis pasar a segunda línea.
<b>Droga segunda línea nifedipino oral</b>	<b>Droga segunda línea labetalol ev</b>
Nifedipino 10mg oral, controlar en 15 minutos Nifedipino 10mg oral si persiste en crisis, controlar en 15 minutos, Si persiste en crisis, nifedipino 10mg oral (máximo 5 ciclos en total).	20mg ev y controlar en 15 minutos, 40mg ev si persiste, controlar en 15 minutos, 80mg ev si persiste, controlar en 15 minutos, 80mg ev si persiste, controlar en 15 minutos,

de eclampsia en pacientes con PES<sup>(59)</sup>. El año 2002 el estudio Magpie randomizó en 33 países a 10.141 pacientes a recibir sulfato de magnesio versus placebo al momento de ingreso para interrupción. El grupo evaluado incluyó un 26% de PES. Los resultados demostraron que el sulfato de magnesio disminuía significativamente el riesgo de eclampsia (RR 0,42; IC 95% 0,23–0,76) [1+]<sup>(60)</sup>.

El uso de sulfato de magnesio está contraindicado en las siguientes situaciones: hipokalemia, miastenia gravis e insuficiencia renal. La dosis de carga de sulfato de magnesio a utilizar es de 5 g a pasar en 20 minutos para luego continuar con dosis de mantención de 2 g/hr, según lo mostrado en la Tabla 4. La monitorización debe realizarse clínicamente para identificar signos de intoxicación con la evaluación de:

- Diuresis: > 30 ml/hr
- Reflejos osteotendíneos: no deben estar abolidos
- Frecuencia respiratoria: 15 o más por minuto

Debido a su eliminación vía renal, cualquier alteración de la diuresis puede asociarse con acumulación plasmática del sulfato de magnesio. Los rangos terapéuticos durante la terapia con magnesio deben fluctuar entre 6 y 8 mEq/L. Valores sobre 8 mEq/L se asocian a abolición de reflejos y sobre 10 mEq/L se asocia a depresión respiratoria.

Ante signos clínicos de intoxicación por sulfato de magnesio, el tratamiento es con gluconato de calcio 1 g ev a pasar en 3 minutos.

### MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN SEVERA / PREECLAMPSIA DE PUERPERIO

#### ¿Cuál es enfoque diagnóstico en pacientes con hipertensión en el período puerperal?

- Se recomienda que toda paciente con hipertensión que debuta en puerperio deba ser evaluada para descartar preeclampsia de novo. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda el estudio de hipertensión secundaria ante descarte de preeclampsia o signos / síntomas sugerentes de cuadro secundario. (*Grado de recomendación D*)

**Tabla 4. Modo de preparación infusión de sulfato de magnesio**

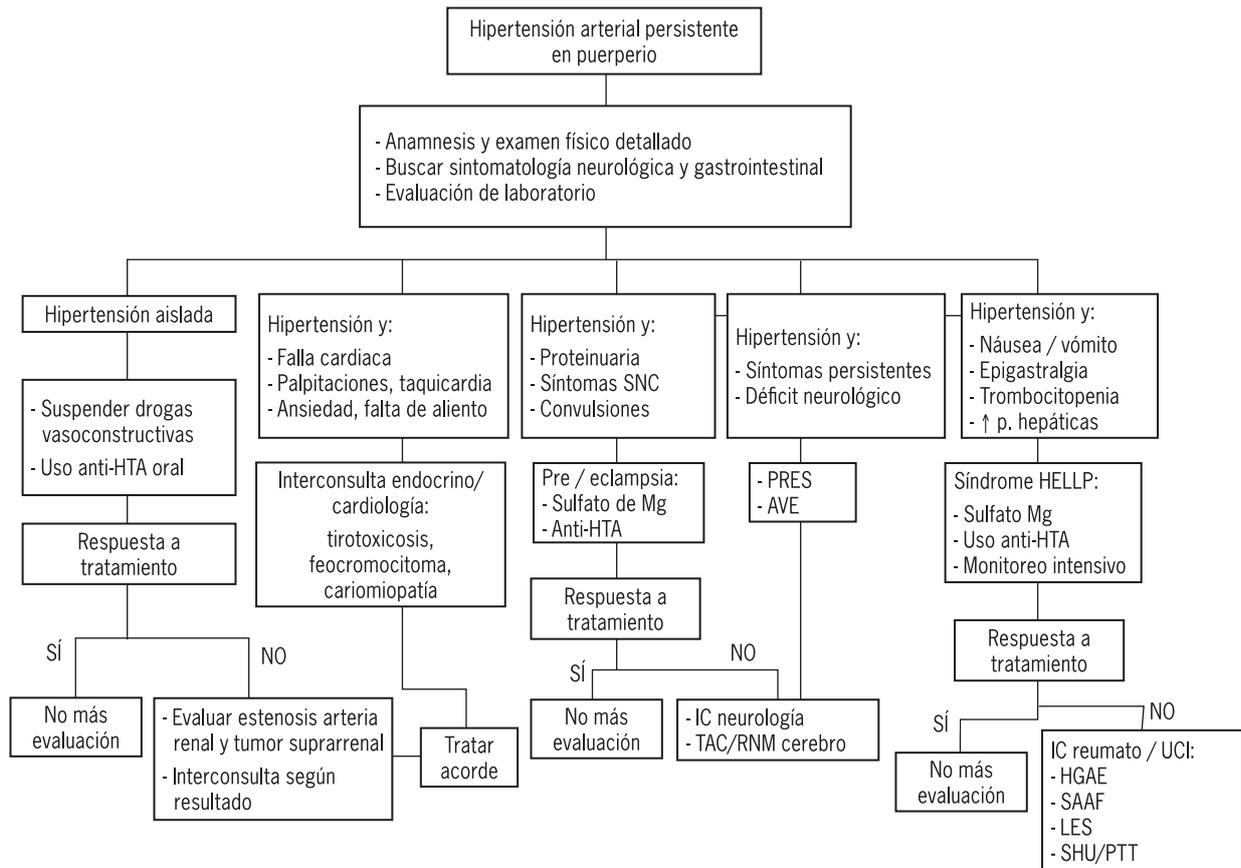
DOSIS	PREPARACIÓN
Carga: 5 g	4 ampollas (5g) Sulf Mg en 250 ml de suero glucosado al 5% a pasar en 20 minutos.
Mantención: 2g/hr	8 ampollas (10g) en 500 ml de suero glucosado al 5% a pasar a 100 ml/hr

Ante pacientes que presentan hipertensión arterial en el puerperio es fundamental determinar si el cuadro debutó en el período antenatal/intraparto o en el puerperio. Por frecuencia, la principal causa de hipertensión en puerperio es aquella secundaria a hipertensión gestacional o preeclampsia. Por lo tanto, el enfoque inicial debe considerar descartar este cuadro con determinación de proteinuria (IPC y / o proteinuria 24 horas), hemograma y perfil hepático. Evaluar de manera dirigida sintomatología o signos de preeclampsia severa (dolor epigástrico, cefalea, fotopsia, tinnitus, hiperreflexia, hematoma hepático). Si el cuadro solo se asocia a hipertensión elevada en paciente sin antecedente de hipertensión crónica, debe considerarse como hipertensión gestacional o secundaria a fármacos de uso habitual como ibuprofeno, indometacina o metilergonovina intraparto. Ante signos o síntomas sugerentes de hipertensión secundaria, se deberá evaluar con un equipo multidisciplinario según lo demostrado en la Figura 3 [4]<sup>(6)</sup>.

#### ¿Cuál es el manejo de pacientes que debutan con hipertensión en el puerperio?

- Se recomienda identificar y suspender medicación asociada con riesgo de hipertensión en puerperio. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda el uso de sulfato de magnesio y uso de antihipertensivos orales en pacientes con preeclampsia severa /síndrome de HELLP / eclampsia que debuta en puerperio. (*Grado de recomendación D*)
- En pacientes con preeclampsia del puerperio, o antenatal que persiste hipertensa a las 72 horas de puerperio, se recomienda el uso de antihipertensivos orales hasta al menos 48 horas con cifras tensionales normales. (*Grado de recomendación D*)

**Figura 3. Enfoque diagnóstico y manejo de la hipertensión arterial en período puerperal (adaptado de referencia 5)**



SNC=sistema nervioso central; Mg=magnesio; PRES=posterior reversible encephalopathy syndrome; AVE=accidente vascular encefálico; UCI=Unidad de Cuidados Intesivos; HGAE=hígado graso agudo del embarazo; SAAF=síndrome anticuerpos antifosfolipidos; LES=lupus eritematoso sistémico; SHU=síndrome hemolítico urémico; PTT=púrpura trombocitopénica trombótica.

El uso de medicación asociada con un riesgo elevado de alzas de presión, como los AINEs, especialmente ibuprofeno o medicación para el tratamiento de inercia uterina como la metilergonovina, deben ser identificados y suspendidos en una primera etapa. Posteriormente la determinación de proteinuria, recuento plaquetario y pruebas hepáticas deben ser realizados para descartar la presencia de PE en pacientes sin este diagnóstico en la etapa antenatal [4]<sup>(5)</sup>. En pacientes que se descarta PE, el uso de antihipertensivos orales debe ser iniciado si presenta cifras tensionales > 150 y/o 100 mmHg, para lograr metas de presión < 140/90 mmHg. Con presencia de presiones en rango de crisis, el

uso de antihipertensivos endovenosos es lo más recomendado según protocolos locales. En pacientes con diagnóstico de PE se debe iniciar sulfato de magnesio si cumple algún criterio de severidad y uso de antihipertensivos según rango de cifras tensionales [4]<sup>(5)</sup>.

En pacientes en que se descarta PE, se deben buscar de manera dirigida signos de hipertensión secundaria. El manejo dependerá del cuadro identificado según lo observado en la Figura 3. Opinión de expertos recomiendan que la terapia antihipertensiva debe ser utilizada hasta alcanzar al menos 48 horas con cifras tensionales normales [4]<sup>(5)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Bmj* 2001;323:334-6.
2. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* (London, England) 2010;376:631-44.
3. Donoso S, E. Tras el cumplimiento del 5 ° objetivo del Milenio : mortalidad materna en Chile 2013. *Rev Chil Obs Ginecol* 2015;80:431-3.
4. Enquiries TC, Deaths M, Tuffnell D, Shennan A, Waugh J, Walker J. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. *London R Coll* 2006;10:11.
5. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:470-5.
6. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402-10.
7. Wasseff S. Mechanisms of convulsions in eclampsia. *Med Hypotheses* 2009;72:49-51.
8. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W *et al.* The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
10. Valdés R. E, Castro L. M, Castro C. D, Sepúlveda Martínez A. Proteinuria : creatininuria en muestra aislada en el diagnóstico diferencial de preeclampsia. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2012;23:108-13.
11. Thangaratnam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2006;113:369-78.
12. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:307-12.
13. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:501-9.
14. Barton JR, Sibai BM. Gastrointestinal complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:179-88.
15. Thakur R, Sharma BR, Yuan T, Guiying Z. Case report posterior reversible leukoencephalopathy syndrome in a pre-eclamptic woman. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:2-4.
16. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bannasar M, Martinez JM, Puerto B *et al.* Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:128-32.
17. Rodriguez-Lopez M, Wagner P, Perez-Vicente R, Crispi F, Merlo J. Revisiting the discriminatory accuracy of traditional risk factors in preeclampsia screening. *PLoS One* 2017;12:1-19.
18. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M *et al.* Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:756-60.
19. Poon LCY, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy : screening by uterine artery Doppler at 11 - 13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:142-8.
20. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:742-9.

21. Prera-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martinez A *et al.* Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:538-44.
22. Scuzzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R *et al.* Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:203.e1-203.e10.
23. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15.
24. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC *et al.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:103.e1-103.e12.
25. 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;377:613-22.
26. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks’ gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64.
27. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L *et al.* Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 1993;329:1753-9.
28. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G *et al.* Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: The Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2003;110:475-84.
29. Yu CKH, Papageorgiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:233-9.
30. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
31. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S *et al.* Prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.
32. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:141-6.
33. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest J-C *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2012;67:760-2.
34. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287-93.
35. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R *et al.* Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: Randomised controlled trial. *BMJ* 2011;342:1-8.
36. Kumar A, Devi SG, Batra S, Singh C, Shukla DK. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:32-6.
37. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: A meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health* 2011;11(SUPPL. 3):S18.
38. Patrelli TS, Dall’Asta A, Gizzo S, Pedrazzi G, Piantelli G, Jasonni VM *et al.* Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: A meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* 2012;25:2570-4.

39. Meler E, Figueras F, Mula R, Crispi F, Benassar M, Gomez O *et al.* Prognostic role of uterine artery Doppler in patients with preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:8-13.
40. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jau-niaux E. Effect of antihypertensive therapy with  $\alpha$ -methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:688-94.
41. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ *et al.* Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multi-centre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979-88.
42. Broekhuijsen K, Van Baaren GJ, Van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD *et al.* Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPI-TAT-II): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2492-501.
43. Cleary KL, Siddiq Z, Ananth CV, Wright JD, Too G, D'Alton ME *et al.* Use of antihypertensive medications during delivery hospitalizations complicated by preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2018;131:441-50.
44. Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:733-8.
45. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990;76:1070-5.
46. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.
47. 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;295:607-22.
48. Haddad B, Kayem G, Deis S, Sibai BM. Are perinatal and maternal outcomes different during expectant management of severe preeclampsia in the presence of intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:1-5.
49. Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: The impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:1-6.
50. McKinney D, Boyd H, Langager A, Oswald M, Pfister A, Warshak CR. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:395.e1-395.e7.
51. Aoki S, Toma R, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Expectant management of severe preeclampsia with severe fetal growth restriction in the second trimester. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:81-6.
52. Cavaignac-Vitalis M, Vidal F, Simon-Toulza C, Boulot P, Guerby P, Chantalat E *et al.* Conservative versus active management in HELLP syndrome: results from a cohort study. *J Matern Neonatal Med* 2017;0:1-7.
53. Practice C on O. Committee Opinion No. 692: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol* 2017;129(4):e90-e95.
54. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955-60.
55. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, López JC. Severe hypertension in pregnancy: Hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:157-62.
56. Sharma C, Soni A, Gupta A, Verma A, Verma S. Hydralazine vs nifedipine for acute hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:687.e1-687.e6.

57. Raheem I, Saaid R, Omar S, Tan P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: A randomised trial. *BJOG* 2012;119:78-85.
58. Shekhar S, Sharma C, Thakur S, Verma S. Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122:1057-63.
59. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JCJ. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003;348:304-11.
60. Duley L, Farrell B, Spark P, Roberts B. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphat ? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled. *Lancet* 2002;359:1877-90.

#### **CORRESPONDENCIA**



Prof. Dr. Mauro Parra-Cordero  
Unidad de Medicina Materno Fetal,  
Departamento Obstetricia y Ginecología  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fonos: 562 2978 8880 – 562 2978 8881  
E-mail: mcparra@hcuch.cl