

# Serie guías clínicas: Manejo de la preeclampsia

Álvaro Sepúlveda-Martínez, Jorge Hasbún H., Hugo Salinas P., Enrique Valdés R., Mauro Parra-Cordero.

<sup>(1)</sup>Unidad de Medicina Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital Clínico Universidad de Chile.

## OBJETIVOS DE LA GUÍA CLÍNICA

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

## ¿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 moderada y severa.

## 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 ensayos clínicos randomizados (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 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 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 26,8% 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<sup>(5)</sup>. Generalmente se manifiesta antes de las 37 semanas, asociándose en un 80 a 90% con complicaciones neonatales si se presenta durante el segundo trimestre de gestación<sup>(5)</sup>, pudiendo presentarse también durante el puerperio en hasta un 0,3 - 27,5% de las pacientes<sup>(6)</sup>. Una manifestación extrema de la PES es la eclampsia, la cual se observa en menos del 1% de las pacientes<sup>(5)</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 moderada 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

#### ¿Qué criterios deben utilizarse para la definición de preeclampsia y su forma severa?

De acuerdo al Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG por sus siglas en inglés), la PE se define como: presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o diastólica  $\geq 90$  mmHg en al menos dos tomas con 6 horas de separación, asociado a proteinuria  $\geq 300$  mg en 24 horas en paciente embarazada con edad gestacional de al menos 20 semanas y cifras tensionales normales previo al embarazo<sup>(8)</sup>.

La PES se considera como tal si cumple algunos de los siguientes criterios en Tabla 1.

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>(9)</sup>.

El síndrome de HELLP se define según sus siglas en inglés como: hemólisis (H), elevación de enzimas hepáticas (EL) y trombocitopenia (LP). Se considerará como HELLP incompleto la ausencia de algunos de los criterios mencionados.

Se considerará en el desarrollo de esta guía como Doppler de arterias uterinas alterado cuando el valor promedio del índice de pulsatilidad (IP) se observa sobre el p95 para la edad gestacional, según valores de referencia descritos por Gómez *et al.*<sup>(10)</sup> (Tabla 2). En nuestra Unidad se considerará a las 11-14 semanas un riesgo elevado de PE severa al resultado de la incorporación del Doppler de arterias uterinas, historia materna y presión arterial en un modelo predictivo al momento de la ecografía con resultado > 1,3%. En la semana 22-24 se considerará de riesgo elevado de PES un Doppler de arterias uterinas con un IP promedio > 1,45.

## FISIOPATOLOGÍA

La causa de la PE permanece desconocida. Sin embargo, evidencia actual en ciencias básicas ha demostrado que se trata de una enfermedad de dos etapas: la primera que dura hasta alrededor de la semana 12, que se caracteriza por un estado de hipoxia relativa y alteración de la placentación, y la segunda que se inicia a las 12 semanas que se caracteriza por un trofoblasto invasor<sup>(11)</sup>. Todo esto ha sido demostrado con estudios de estrés oxidativo y nitrosativo a nivel placentario y plasmático<sup>(12-18)</sup>, siendo el mecanismo inicial que lleva a una respuesta inflamatoria sistémica, con el consecuente daño endotelial periférico y desarrollo del cuadro clínico.

## PREVENCIÓN Y PREDICCIÓN

### ¿Existe evidencia actualizada que demuestre utilidad de tratamientos de prevención de preeclampsia en población de alto riesgo?

- En pacientes de alto riesgo de PE se recomienda utilizar aspirina en dosis 75-150mg al día desde antes de las 16 semanas. (A)

**Tabla 1. Criterios de severidad de preeclampsia.**

	Preeclampsia moderada	Preeclampsia severa
Presión arterial	PAS <160 y/o PAD <110	PAS ≥160 y/o PAD ≥110
Proteinuria	>300mg y < 5g / día ó RPC >0,3	≥ 5g / día
Diuresis	> 500ml / día	≤500ml / día
Compromiso sistémico	No	Edema pulmonar, insuf renal aguda, hematoma subcapsular hepático, dolor epigástrico, náuseas o vómitos.
Compromiso neurológico	No	Convulsiones, cefalea, fotopsia, ceguera, visión borrosa, alteración estado mental.
Compromiso laboratorio	No	Plaquetas <100.000, GOT >70, LDH >2v V.R., ácido úrico >5mg/dl
Edad gestacional inicio	>34 semanas	≤34 semanas
Compromiso fetal	No	RCF

V.R.= valor de referencia laboratorio local; RPC= relación proteinuria:creatininuria en muestra de orina aislada.

- 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. (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. (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. (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 marginal) en la prevención de PES [1+]<sup>(19-21)</sup>.

Sin embargo, el año 2010 un metaanálisis de estudios randomizados en que se utilizó aspirina en dosis bajas (60 a 150mg) 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. Demostrando también una disminución de 53% en la incidencia de restricción de crecimiento fetal < p10 [1+]<sup>(22)</sup>. Resultados similares fueron demostrados en pacientes con PE <37 semanas y PE severa (RR 0,11 y RR 0,22 respectivamente) [1+]<sup>(23,24)</sup>. La evidencia expuesta ha llevado a que las guías

de manejo del NICE recomienden que toda mujer considerada de alto riesgo de PE (hipertensión gestacional en embarazo previo, hipertensa crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune como lupus sistémico o SAAF, DM1 y DM2) utilicen 75mg de aspirina desde las 12 semanas.

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

**Tabla 2. Valores de referencia de Doppler arterias uterinas promedio según edad gestacional.**

EG (semanas)	Percentil 5	Percentil 50	Percentil 95
11	1,18	1,79	2,70
12	1,11	1,68	2,53
13	1,05	1,58	2,38
14	0,99	1,49	2,24
15	0,94	1,41	2,11
16	0,89	1,33	1,99
17	0,85	1,27	1,88
18	0,81	1,20	1,79
19	0,78	1,15	1,70
20	0,74	1,10	1,61
21	0,71	1,05	1,54
22	0,69	1,00	1,47
23	0,66	0,96	1,41
24	0,64	0,93	1,35
25	0,62	0,89	1,30
26	0,60	0,86	1,25
27	0,58	0,84	1,21
28	0,56	0,81	1,17
29	0,55	0,79	1,13
30	0,54	0,77	1,10
31	0,52	0,75	1,06
32	0,51	0,73	1,04
33	1,50	0,71	1,01
34	0,50	0,70	0,99
35	0,49	0,69	0,97
36	0,48	0,68	0,95
37	0,48	0,67	0,94
38	0,47	0,66	0,92
39	0,47	0,65	0,91
40	0,47	0,65	0,90
41	0,47	0,65	0,89

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>(25)</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 2g diario 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>(26)</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>(27)</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>(28)</sup>.

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

Se han descrito diversos factores de riesgo de PE, destacando los mencionados en la Tabla 3<sup>(2)</sup>.

La identificación de cualquiera de estos factores de riesgo ubica a la paciente como de alto riesgo de PE, con el consiguiente manejo y vigilancia más riguroso.

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

- En el primer trimestre en población general (bajo y alto riesgo) se recomienda el uso del modelo predictivo que combina la medición del Doppler de arterias uterinas y presión arterial con el valor de *Placental Growth Factor* (PLGF) y la incorporación de la historia materna como predictor de PE precoz. En el segundo trimestre se recomienda la medición del Doppler de arterias uterinas para predicción de PE precoz. (B)

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>(29)</sup> [2+], siendo el mejor parámetro aislado de predicción. Estudios recientes

**Tabla 3. Factores de riesgo de preeclampsia.**

Riesgo Relativo	
Nulípara	2,91
Múltipara	
PE en embarazo previo	7,19
Período intergestacional > 10 años	Aumentado (no definido)
Edad materna > 40 años	
Nulípara	1,68
Múltipara	1,96
IMC ≥35	1,55
Historia familiar de PE (madre o hermana)	2,90
Presión diastólica >80mmHg	Aumentado (no definido)
Proteinuria ≥300mg / día	Aumentado (no definido)
Embarazo múltiple	2,93
Enfermedades médicas pre-existentes	
Hipertensión crónica	Aumentado (no definido)
Enfermedad renal pre-existente	Aumentado (no definido)
Diabetes pregestacional	3,56
Síndrome anticuerpos antifosfolípidos	9,72

demonstraron que el Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre combinado con la historia materna en población general, presenta tasas de predicción de 43,8% a 89,2%<sup>(30-34)</sup> [2+], pero al combinarlo con la historia materna y marcadores bioquímicos (PLGF), aumenta a 46,7 – 95,2% con 10% de falsos positivos<sup>(33,34)</sup> [2+].

## DIAGNÓSTICO

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

En concordancia con lo presentado previamente, el diagnóstico de PE y sus variantes será el siguiente:

PE: paciente previamente normotensa, con al menos dos cifras tensionales  $\geq 140$ mmHg sistólica y/o  $\geq 90$ mmHg diastólica después de las 20 semanas de gestación, separadas al menos por 6 horas, asociado a proteinuria  $> 300$ mg/día o relación proteinuria:creatininuria  $> 0,3$ .

PES: considerar los criterios expuestos en Tabla 1.

Síndrome HELLP: según Sibai<sup>(35)</sup> se deben cumplir los siguientes criterios de laboratorio y clínicos, sin ser estos últimos exclusivos de este cuadro, pudiendo observarse en pacientes con PES sin HELLP:

Criterios de laboratorio:

- Recuento Plaquetario:  $< 100.000 / \text{mm}^3$
- GOT:  $\geq 70 \text{ U / L}$  (ó 2v valor máximo normal de laboratorio local)
- LDH:  $\geq 1200 \text{ U / L}$  (ó 2v valor máximo normal de laboratorio local)

Criterios clínicos: signos y síntomas sugerentes (pero no exclusivos para el diagnóstico) como 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>(36)</sup>.

Eclampsia: presencia de convulsiones tónico-clónicas generalizadas en contexto de paciente con PE. Sin embargo, hasta en un 16% de los casos se ha reportado cifras tensionales normales<sup>(37)</sup>. Otros síntomas asociados a eclampsia son cefalea, alteración visual (visión borrosa) y fotofobia.

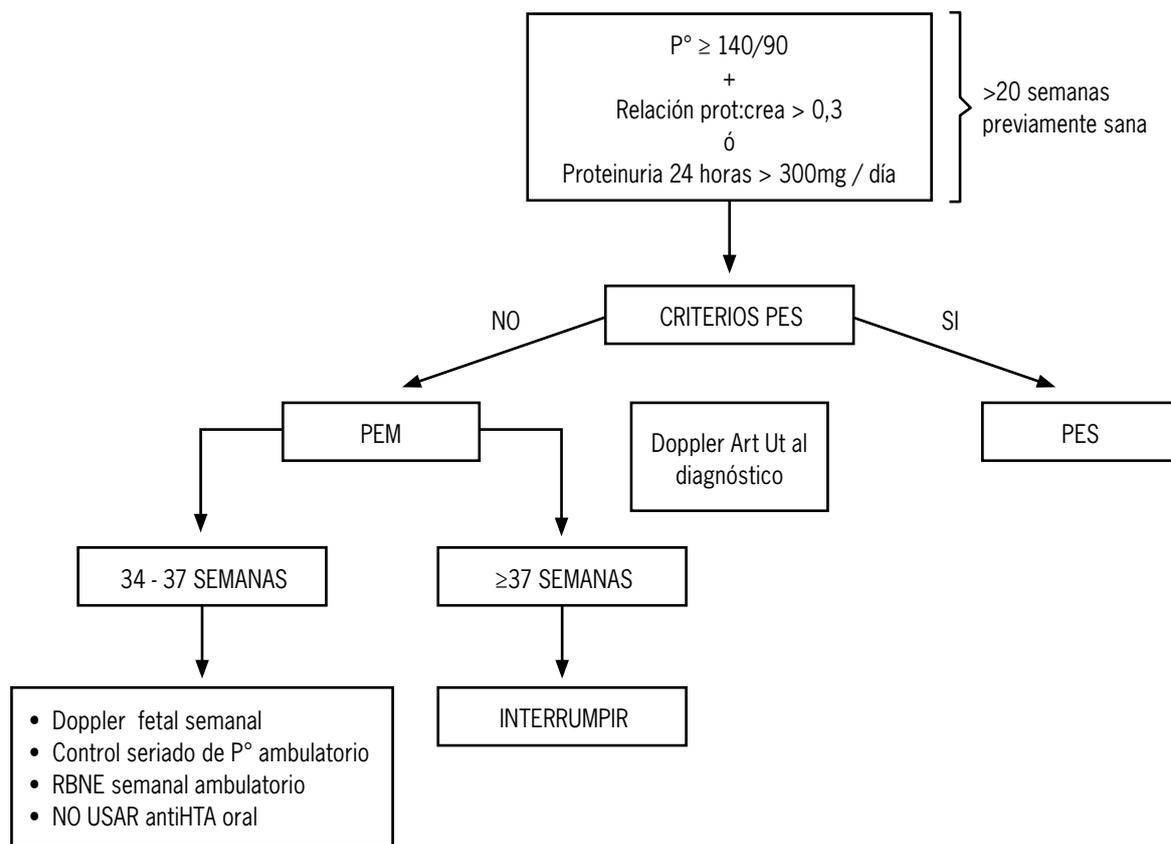
## MANEJO

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 moderada?

- Se recomienda realizar la medición del Doppler de arterias uterinas en pacientes con preeclampsia moderada (PEM) al momento del diagnóstico para determinar pacientes con mayor riesgo de complicaciones perinatales. (B)
- No se recomienda el uso de antihipertensivos orales en pacientes con PEM. (B)
- Pacientes con PEM debe interrumpirse la gestación a las 37 semanas. (A)

PEM: el manejo 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 o (RBNE) y/o ecografía obstétrica). En pacientes con PEM 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 5 veces más riesgo de resultado perinatal adverso que pacientes con PEM tardías con Doppler normal [2+]<sup>(38)</sup>. El uso de antihipertensivos orales en el manejo de PEM no ha demostrado utilidad clínica consistente [2+]<sup>(39)</sup>. Hasta la fecha no existen estudios randomizados bien



**Figura 1.** Diagnóstico y manejo de la preeclampsia moderada.

diseñados ni metaanálisis que comparen el tratamiento antihipertensivo oral versus placebo en el manejo de PE leve o PEM.

En PEM 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 PEM 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 inducción (RR 0,71; IC 95% 0,59 – 0,86;  $p < 0,0001$ ) sin diferencias significativas en las complicaciones neonatales [1+]<sup>(49)</sup>. Este estudio concluye que la inducción

desde las 37 semanas en pacientes con hipertensión gestacional o PEM es recomendable.

Durante el trabajo de parto / inducción se debe mantener vigilancia estricta del bienestar fetal y cifras tensionales maternas para detección precoz de severidad intraparto.

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

- El manejo expectante debe ofrecerse a toda paciente con PES menor a 34 semanas con cuadro clínico estable tanto materno como fetal. (A)
- En pacientes con PES entre 24 y 28 semanas se considerará el manejo expectante según características del ductus venoso. (B)

PES: el manejo 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 en 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>(41)</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>(42,43)</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>(42,43)</sup>.

La asociación de 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>(44,45)</sup>. En fetos con RCF < 26 semanas, la edad gestacional ha demostrado ser el mejor predictor de mortalidad perinatal, independiente del Doppler fetal. Entre las 26 y 28 semanas el mejor predictor de mortalidad es la alteración del Ductus venoso [3]<sup>(46)</sup>. No existe evidencia actual que determine la edad gestacional de interrupción en fetos en p<5 con Doppler y líquido amniótico normal.

### **¿Es el labetalol el mejor tratamiento de las crisis hipertensivas en pacientes con preeclampsia?**

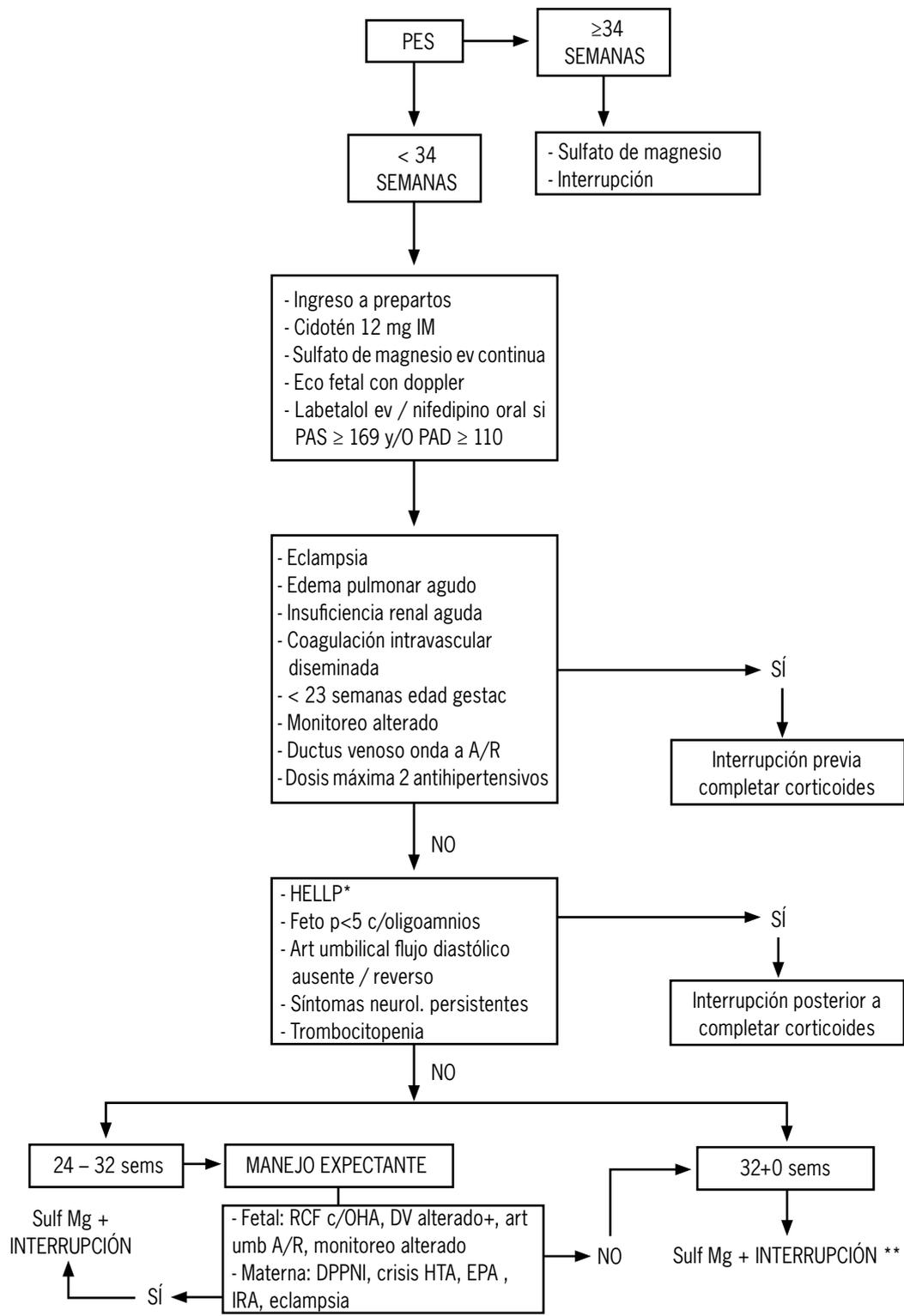
- Para el manejo de crisis hipertensivas se recomienda como primera línea el uso de labetalol ev y/o nifedipino oral. (A)

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 4<sup>(47)</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, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), cesárea y APGAR bajo al minuto<sup>(48)</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>(49)</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>(50)</sup>. Sin embargo, este estudio tiene la deficiencia metodológica del escaso número de casos evaluados.

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

- Para prevención de eclampsia, toda paciente con PES debe recibir sulfato de magnesio según protocolos locales. (A)

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



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

\*SÓLO SI ESTÁ ESTABLE; \*\* excepto PES proteinuraria y resto normal, en ese caso manejo expectante hasta las 34 semanas.

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

**Tabla 4. 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>Drog 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>(51)</sup>. El año 2002 el estudio Magpie randomizó en 33 países a 10141 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>(52)</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 5g a pasar en 20 minutos, para luego continuar con dosis de mantención de 2g/hr, según lo mostrado en la Tabla 5. La monitorización debe realizarse clínicamente para identificar signos de intoxicación, con la evaluación de:

- Diuresis: > 30ml/hr
- Reflejos osteotendíneos: no deben estar abolidos
- Frecuencia respiratoria: 15 ó 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 1g ev a pasar en 3 minutos.

## **RESUMEN DE EVIDENCIA**

### **Evidencia I**

- El uso de aspirina dosis bajas (75 a 150mg) en pacientes de alto riesgo disminuye significativamente el riesgo de PES si se inicia antes de las 16 semanas de gestación.
- La suplementación con calcio en pacientes con consumo deficiente disminuye el riesgo de PE.
- Pacientes con PEM con inducción a las 37 semanas presentan menos complicaciones maternas y complicaciones neonatales semejantes a las pacientes en evolución espontánea.
- El manejo expectante en PES entre 28 y 32 semanas disminuye significativamente las complicaciones neonatales sin incremento importante de la morbilidad materna.
- El nifedipino oral presenta tiempo de acción y tasas de fracaso semejantes al uso de labetalol ev en el manejo de crisis hipertensivas en pacientes con PES.

**Tabla 5. Modo de preparación infusión de sulfato de magnesio.**

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

- El sulfato de magnesio reduce significativamente el riesgo de eclampsia en pacientes con PES.

**Evidencia II**

- El Doppler de arterias uterinas a las 22-24 semanas es el mejor predictor aislado de PES <34 semanas
- El Doppler de arterias uterinas a las 11-14 semanas combinado con la historia materna, presión arterial y PLGF logra tasas de predicción aceptables de PES precoz.
- Pacientes con diagnóstico de PEM, el Doppler de arterias uterinas alterado al momento del

diagnóstico (o en evaluación 22-24 semanas) otorga un riesgo adicional perinatal, requiriendo vigilancia más estricta.

- El uso de antihipertensivos orales no ha demostrado utilidad en el manejo de pacientes con PEM.

**Evidencia III**

- En pacientes con PES en manejo expectante, la asociación a RCF severo y edad gestacional < 26 semanas se asocia a una mortalidad perinatal elevada.

Entre las 26 y 28 semanas el ductus venoso es el mejor predictor de mortalidad perinatal.

*Fecha creación: 15/01/2013*

## REFERENCIAS

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334–6.
2. Steegers E, von Dadelszen P, Duvekot J, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44.
3. Editorial. Tras el cumplimiento del 5º objetivo del milenio: mortalidad materna, Chile 2008. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2011;76:1–2.
4. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. RCOG Guideline 2006; No. 10(A).
5. Ghulmiyyah L, Sibai BM. Gestational hypertension, preeclampsia, and eclampsia. En: Quennan J, Spong C, Lockwood C (eds). *Quennan's management of high-risk pregnancy. An evidence-based approach*. Willey-Blackwell, 6th Edition, 2012:280–8.
6. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:470–5.
7. Wasseff S. Mechanisms of convulsions in eclampsia. *Medical Hypotheses* 2009;72:49–51.
8. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99:159–67.
9. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402–10.
10. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B *et al*. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:128–132.
11. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2000;21:25–30.
12. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23:359–72.
13. Lam C, Lim K, Karumanchi S. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077–85.
14. Borzychowski A, Sargent I, Redman C. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:309–16.
15. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;94:23–7.
16. Bernardi F, Guolo F, Bortolin T, Petronilho F, Dal-Pizzol F. Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:948–51.
17. Bazavilvaso-Rodríguez M, Hernández-Valencia M, Santillan-Morelos J, Galvan-Duarte R, Campos-León S, Lemus-Rocha S *et al*. Oxidative stress changes in pregnant patients with and without severe preeclampsia. *Arch Med Res* 2011;42:195–8.
18. Bosco C, González J, Gutiérrez R, Parra-Cordero M, Barja P, Rodrigo R. Oxidative damage to pre-eclamptic placenta: immunohistochemical expression of VEGF, nitrotyrosine residues and von Willebrand factor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2339–45.
19. 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. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213–8.

20. 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* 2003;110:475–84.
21. Yu C, Papageorghiou A, 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.
22. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402–14.
23. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakhti 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.
24. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC *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;29:551–6.
25. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara M, 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:d2901
26. Kumar A, Gyaneshwori Devi S, Batra S, Singh C, Kumar Shukla D. Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:32–6.
27. Imdad A, Jabeen A, Bhutta Z. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a metaanalysis of studies from developing countries. *BMC Public Health* 2011; 11(Suppl 3):S18.
28. Patrelli T, Dall'Asta A, Gizzo S, Pedrazzi G, Piantelli G, Jasonni V *et al.* Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2570–4.
29. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides K. One-Stage Screening for Pregnancy Complications by Color Doppler Assessment of the Uterine Arteries at 23 Weeks' Gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559–64.
30. 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.
31. Poon L, 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.
32. Poon L, Karagiannis G, Leal A, Romero X, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:497–502.
33. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:66–74.
34. Parra-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 the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*; doi: 10.1002/uog.12264.
35. 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.
  36. Barton J, Sibai BM. Gastrointestinal Complications of Pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:179–88.
  37. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:307–12.
  38. Meler E, Figueras F, Mula R, Crispi F, Benassar M, Gómez O *et al.* Prognostic Role of Uterine Artery Doppler in Patients with Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:8–13.
  39. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with  $\alpha$ -methyl dopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:688–94.
  40. Koopmans C, Bijlenga D, Groen H, Vijgen S, Aarnoudse J, Bekedam D. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979–88.
  41. 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.
  42. 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.
  43. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28–32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818–22.
  44. 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;196:237.e1–237.e5.
  45. 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;205:465.e1–465.e6.
  46. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R *et al.* Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:116–22.
  47. Committee Opinion. emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011;118:1465–8.
  48. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: metaanalysis. *BMJ* 2003;327:955–60.
  49. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek J, Tem de Mena F, López J. Severe hypertension in pregnancy: Hydralazine or labetalol A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:157–62.
  50. Raheem IA, Saaid R, Omar SZ, Tan PC. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *BJOG* 2012;119:78–85.

51. Belfort M, Anthony J, Saade G, Allen JC. A Comparison of Magnesium Sulfate and Nimodipine for the Prevention of Eclampsia. N Engl J Med 2003;348:304–11.
52. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;359:1877–90.

**CORRESPONDENCIA**



Dr. Mauro Parra-Cordero  
Unidad de Medicina Materno Fetal  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fonos: 2978 8880 / 2978 8307  
E-mail: mcparra@hcuch.cl