

# GUÍA CLÍNICA SOCHOG:

## **SÍNDROME HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO.**

### **Coordinador Guía:**

Dr. Alvaro Sepúlveda Martínez.

### **Miembros Elaboración Guía (en orden alfabético):**

Dra. Daniela Luna Seguel.

Dra. Carolina Martinovic Titiro.

Dr. Enrique Oyarzún Ebensperger.

Dr. José Andrés Poblete Lizana.

Dr. Jaime Sáez Cabrera.

Dr. Alvaro Sepúlveda Martínez.

### **¿Cuáles son los Objetivos de la Guía Clínica?**

Entregar conocimiento general y específico del Síndrome Hipertensivo del Embarazo.

Generar un consenso para el enfrentamiento diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes afectadas con esta patología, basándose en la mejor evidencia clínica, respaldada en Guías Internacionales.

### **¿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 servicios de Ginecología y Obstetras y especialistas en Medicina Materno-Fetal, con el fin de actualizar los conocimientos en el diagnóstico y manejo del Síndrome hipertensivo del embarazo.

## **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>.

## 1.- INTRODUCCIÓN:

El Síndrome Hipertensivo del Embarazo (SHE) es una causa importante de morbilidad materna y perinatal a nivel mundial, predominantemente en países desarrollados. Los últimos reportes estiman que anualmente mueren 76.000 mujeres por preeclampsia (PE) y 500.000 neonatos fallecen secundario a la prematuridad por esta misma condición.<sup>2</sup> En Chile es la principal causa de muerte materna junto a las enfermedades crónicas intercurrentes,<sup>3</sup> excluyendo el período de pandemia por COVID-19.

Es por estos motivos que es fundamental actualizar de manera periódica conceptos como cribado, prevención y manejo de las diferentes formas de presentación de los SHE.

Las siguientes preguntas y recomendaciones son una síntesis de las Guías internacionales más prestigiosas, asociado a evidencia científica reciente de alto nivel que permitirán una mejora en el enfrentamiento de las gestantes con esta patología en nuestro país.

### 1. ¿Cómo se define la hipertensión y la proteinuria durante el embarazo?

Recomendación	Grado
Se recomienda utilizar un valor de corte mayor o igual a 140 mmHg para presión sistólica y/o 90 mmHg para presión diastólica medido durante el embarazo, considerando el promedio de dos tomas.	D
En caso de presentar una cifra de presión mayor o igual a 140 y/o 90 mmHg, se recomienda repetir en 4 horas. Si las cifras son mayor o igual a 160 y/o 110 mmHg se recomienda repetir en un lapso de 15 minutos.	D
Por ahora, no se recomienda incorporar en el embarazo el valor de corte propuesto por la ACC/AHA 2017 para diagnosticar hipertensión.	D
Se recomienda utilizar esfigmomanómetros digitales validados para su uso en el embarazo.	D
Para la toma de presión se recomienda utilizar una técnica estandarizada, según la propuesta del 7th Report.	D
Se recomienda considerar proteinuria durante el embarazo ante una recolección de 24 horas mayor a 300 mg o el uso de índice proteinuria/creatininuria mayor a 0,3 (o 300 según valores de referencia de laboratorios) o el uso de dipstick mayor o igual a ++.	D

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos define como hipertensión arterial en el embarazo a cifras igual o mayor a 140 y/o 90 mmHg en 2 tomas con al menos 4 horas de diferencia, o una toma de presión igual o mayor a 160/110 corroborada en 2 ocasiones separada por 15 minutos.<sup>4</sup> Mismas cifras se recomiendan en las Guías NICE<sup>5</sup> y el Consenso de la Sociedad Internacional de Estudio de Hipertensión en el Embarazo.<sup>6</sup>

El año 2017, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) propusieron una reducción de las cifras tensionales para diagnosticar hipertensión, logrando de esta manera una reducción de la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares.<sup>7</sup> Esta nueva propuesta establece las siguientes definiciones:

- **Presión arterial normal:** <120 mmHg sistólica y <80 mmHg diastólica.
- **Presión arterial elevada:** 120 – 129 mmHg sistólica y <80 mmHg diastólica.
- **Hipertensión estadio 1:** 130 – 139 sistólica / 80 – 89 mmHg diastólica.
- **Hipertensión estadio 2:**  $\geq$  140 mmHg sistólica / 90 mmHg diastólica.

En esta línea, un estudio de cohorte retrospectivo de embarazos únicos categorizó las cifras tensionales según la ACC/AHA 2017 en donde se analizaron los resultados adversos maternos y fetales. Se demostró que las pacientes con hipertensión estadio 1 tienen un mayor riesgo de PE que aumenta desde un riesgo relativo ajustado (RRA) de 2,94 (3,34 – 3,71) cuando la presión es medida antes de las 20 semanas de gestación, hasta un RRA de 6,60 (4,98 – 8,73) cuando la presión es tomada a las 34 a 36 semanas de gestación. En el grupo de hipertensión estadio 2, el RRA aumenta desde 6,45 (4,55 – 9,14) antes de las 20 semanas, hasta un RRA de 16,50 (11,83 – 23,01) a las 34 a 36 semanas de gestación.<sup>8</sup> El riesgo de pequeño para la edad gestacional (PEG) fue similar en todas las categorías de presión arterial y sólo significativamente mayor en aquellos con hipertensión en etapa 2 identificada después de las 28 semanas de gestación.

A nivel local, un estudio chileno en una institución universitaria demostró que en gestantes con hipertensión crónica preconcepcional, la clasificación de la ACC/AHA 2017 aplicada a las 11 – 14 semanas identificó un grupo de riesgo intermedio (Estadio 1) de PE sobreagregada, con una tasa de preeclampsia prematura de 7%, 19,6% y 21,7% para los estadios normotensión/elevado, estadio 1 y estadio 2, respectivamente.<sup>9</sup>

Finalmente, un análisis secundario de un estudio randomizado multicéntrico de Intervenciones a nivel comunitario para PE realizado en países de bajos recursos (CLIP trial) demostró que ni

la presión arterial elevada, ni la hipertensión en estadio 1 se asociaron con resultados compuestos adversos de mortalidad o morbilidad materna, fetal o neonatal.<sup>10,11</sup>

Debido a lo recientemente expuesto, por ahora y hasta no contar con más evidencia consistente, **no se recomienda incorporar el valor de corte propuesto por la ACC/AHA (> 130/80 mmHg) para diagnosticar un síndrome hipertensivo durante el embarazo.**

#### Medición de la presión arterial:

Para la correcta determinación de la presión arterial en el embarazo se requiere el uso de equipos validados en el embarazo. La medición de la presión arterial tradicionalmente era realizada por equipos basados en el método auscultatorio, con la identificación del primer al quinto ruido de Korotkoff para la presión sistólica y diastólica, respectivamente. Sin embargo, actualmente el uso de esfigmomanómetros de mercurio está contraindicado por el riesgo de intoxicación por mercurio. La recomendación actual es utilizar equipos basados en el método oscilatorio (esfigmomanómetros digitales). Hurrell A, *et al* presentan en una revisión de la literatura, un listado de esfigmomanómetros digitales de uso hospitalario y ambulatorio, con estudios de validez durante el embarazo.<sup>12</sup>

Para una correcta toma de la presión arterial, el 7° Reporte de la Junta del Comité Nacional en Prevención, Detección, Evaluación y Manejo de la Hipertensión (JNC7)<sup>13</sup> estableció los criterios para una toma adecuada de la presión arterial:

- Paciente sentada por al menos 5 minutos previo a la toma.
- Pies apoyados en el piso.
- Brazo apoyado, a nivel del corazón.
- Cafeína, ejercicio o tabaco suspendido al menos 30 minutos previo a la toma.
- Debe utilizarse un manguito (cuff) de brazo adecuado al diámetro braquial. El manguito debe tener un ancho que corresponda a aproximadamente el 40% del diámetro o circunferencia del brazo, y un largo que cubra entre el 80% y el 100% de la circunferencia).
- Tomar dos mediciones y utilizar el promedio de ambas.

#### Definición de proteinuria en el embarazo:

Para la determinación de proteinuria en el embarazo, diversas Guías internacionales aceptan como *Gold Standard* la determinación en recolección de 24 horas mayor o igual a 300 mg.

Métodos aceptados de determinación rápida son el índice proteinuria/creatininuria mayor o igual a 0,3 o 300 mg/g (según unidad de medida del laboratorio local). Este índice ha demostrado una buena correlación con la proteinuria de 24 horas.<sup>14</sup> Otros métodos cualitativos como el dipstick mayor o igual a +++ también puede ser utilizado. Por ahora, no hay estudios que validen el uso del índice albuminuria/creatininuria en las gestantes.

## 2. ¿Cómo se definen los diferentes síndromes hipertensivos del embarazo?

Recomendación	Grado
Para el diagnóstico de preeclampsia se considera la presencia de hipertensión después de las 20 semanas de gestación, en paciente previamente normotensa, asociado a proteinuria o algún signo de disfunción de sistemas.	D
No se recomienda descartar el diagnóstico de preeclampsia con ausencia de proteinuria, ante la presencia de compromisos de otros sistemas o síntomas de severidad.	D
En pacientes sin hipertensión crónica, se debe considerar la asociación de hipertensión y signos de insuficiencia placentaria (feto pequeño para la edad gestacional o desprendimiento de placenta) como criterio diagnóstico de preeclampsia.	D
En caso de disponer de la determinación de marcadores angiogénicos (ratio sFlt-1/PLGF o PLGF), su alteración, en contexto de gestante con hipertensión confirmada, se considera diagnóstico de preeclampsia.	B
Ante falta de evidencia, aún no se recomienda el uso de marcadores angiogénicos para clasificar severidad ni definir momento de interrupción del embarazo.	D
Se debe considerar diagnóstico de hipertensión crónica a pacientes con uso de antihipertensivos o diagnóstico conocido desde período preconcepcional. El diagnóstico de hipertensión durante el embarazo antes de las 20 semanas de gestación debe manejarse como hipertensión crónica, pero debe confirmarse con Holter de presión al menos 12 semanas post parto.	D
Se recomienda considerar hipertensión de delantal blanco ante la presencia de hipertensión en consulta médica, pero con monitoreo ambulatorio en domicilio o con Holter de 24 horas normal.	D
Se recomienda no considerar como preeclampsia sobreagregada a las pacientes con hipertensión crónica, solamente por aumento de cifras tensionales en la segunda mitad del embarazo, o ante aumento de proteinuria si hay antecedente de nefropatía hipertensiva previo al embarazo.	D
En pacientes con hipertensión crónica, se recomienda considerar preeclampsia sobreagregada a la aparición de algún compromiso de sistemas, proteinuria 24	D

horas mayor a 300 mg (si la proteinuria de primer trimestre era normal) o la presencia de alteración de marcadores angiogénicos.	
Se recomienda considerar hipertensión gestacional a pacientes con hipertensión después de las 20 semanas, previamente normotensas, sin presencia de proteinuria ni compromiso de sistemas y marcadores angiogénicos normales.	D

#### Diagnóstico de preeclampsia:

El último consenso de la Sociedad Internacional de Hipertensión y Embarazo el año 2021 estableció que el diagnóstico de PE debe considerarse con:

- Hipertensión desde las 20 semanas de gestación en paciente previamente normotensa, asociado a una o más de las siguientes:
  1. Proteinuria: recolección orina de 24 horas o muestra aislada utilizando ratio proteinuria:creatininuria (ver sección anterior).
  2. Compromiso o disfunción de sistemas:
    - Compromiso hematológico: Trombocitopenia menor a 150.000.
    - Falla renal aguda: creatininemia mayor o igual a 1 mg/dL.
    - Edema pulmonar agudo.
    - Complicaciones neurológicas: eclampsia, PRES, alteración estatus mental, ceguera súbita, accidente vascular encefálico, cefalea severa, escotomas persistentes o parálisis de Bell).
    - Falla hepática aguda: elevación de transaminasas > 40 IU/L, con o sin dolor de epigastrio o hipocondrio derecho.
    - Insuficiencia placentaria: presencia de restricción de crecimiento fetal (ver Guía SOCHOG: Restricción de crecimiento fetal), Doppler umbilical alterado, desprendimiento de placenta normoinsera, marcadores angiogénicos alterados o muerte fetal.

Por lo tanto, **no es mandatorio la presencia de proteinuria para el diagnóstico de preeclampsia.**

#### Uso de marcadores angiogénicos:

En un estudio prospectivo multicéntrico (PROGNOSIS study), publicado en el año 2016, de una cohorte de 1050 pacientes con embarazo único entre las 24 y 36+6 semanas de embarazo,

cuyo objetivo fue establecer un nivel de corte para el ratio sFlt-1/PLGF que permitiera descartar PE en 1 semana o confirmar su presencia (PE, eclampsia, HELLP, o resultado adverso materno o fetal) dentro de las siguientes 4 semanas. Se determinó que un valor menor o igual a 38 (independiente de la edad gestacional) tiene un valor predictivo negativo (VPN) de 99,3% (97,9 – 99,9), con un 80,0% de sensibilidad (51,9 – 95,7), 78,3% de especificidad (74,6 – 81,7). Por otra parte, un ratio mayor de 38 fue predictor de preeclampsia dentro de 4 semanas con un VPP de 36,7% (28,4 – 45,7), con una sensibilidad del 66,2% (54,0 – 77,0) y 83,1% de especificidad (79,4 – 86,3).<sup>15</sup>

En la misma línea, el año 2019, Bian X *et al*, publicaron los resultados del estudio PROGNOSIS Asia, expandiendo el protocolo de PROGNOSIS a 25 sitios de Asia, encontrando resultados similares: 700 pacientes analizadas entre las 20 y 36+6 semanas; un valor de corte menor o igual a 38 para descartar preeclampsia en 1 semana tiene un VPN del 98,6% pero para diagnóstico de preeclampsia dentro de 4 semanas un VPP de 30,3%.<sup>16</sup>

Debido a lo recientemente expuesto, es que se hace necesario utilizar un valor de corte que asegure descarte de PE y otro valor de corte para confirmarla. Para responder esta duda, un estudio multicéntrico de caso control que incluyó 1149 pacientes, publicado en el 2014, evaluó la precisión del ratio sFlt-1/PLGF para el diagnóstico de PE de inicio temprano (20-33+6 semanas) y tardía ( $\geq$  o igual a 34 semanas). Se estableció 2 puntos de corte para las 2 fases de edades gestacionales: entre 20+0 y 33+6, los puntos de corte  $\leq 33$ : LR negativo: 0,05 (0,02 – 0,13) y sensibilidad/especificidad del 95%/94% y  $\geq 85$ : LR positivo 176 (24,88 – 1245) con una sensibilidad/especificidad 88%/99,5%. Para el grupo de  $> 34$  semanas, los puntos de corte en  $\leq 33$  y  $\geq 110$  produjeron una sensibilidad/especificidad de 89,6%/73,1% y 58,2%/95,5%, respectivamente. Lo anterior permite determinar a los autores, que el usar distintos puntos de corte según edad gestacional, mejora la precisión diagnóstica del ratio.<sup>17</sup>

Otro estudio multicéntrico prospectivo, publicado en el 2022 en el NEJM, de 1014 pacientes con embarazo único hospitalizadas con un trastorno hipertensivo entre las 23 y 34+6 semanas de gestación (de las cuales 299 fueron cohorte de derivación y 715 cohorte de validación), cuyo objetivo primario era diagnóstico de PE con características graves dentro de 2 semanas y resultado secundario, la predicción de resultados adversos en el mismo período de tiempo. En este contexto, el estudio mostró que las pacientes con ratio sFlt-1/PLGF  $>$  o igual a 40 tenían un VPP de 65% (59 – 71) para el diagnóstico de PE y un VPN del 96% (93 – 98) para su descarte si el ratio era  $< 40$ . Además, con un ratio  $>$  o igual a 40, las pacientes tenían más riesgo

de presentar efectos adversos maternos: (hipertensión grave, desprendimiento de placenta, accidente cerebrovascular, eclampsia, edema pulmonar, trombocitopenia y/o trastorno de la coagulación) con un 16,1% versus 2,8% (RR= 5,8 [2,8 – 12,2]) y fetales: (muerte fetal, PEG y parto prematuro) con sFlt-1:PLGF  $\geq 40$  (80 versus 26%; RR= 3,1 [2,5-3,8]).<sup>18</sup>

El año 2022, la NICE del Reino Unido redactó una Guía para definir valores de corte diagnóstico y de descarte de preeclampsia, según el tipo de marcador angiogénico utilizado, que se resume en la Tabla 1:

**Tabla 1. Descripción de marcadores angiogénicos de uso comercial disponibles para el estudio clínico de sospecha de preeclampsia.**

Tipo angiogénico	Marca Kit	Resultado	Interpretación
PLGF	Quidel®	>100 pg/mL 12 – 99 pg/mL <12 pg/mL	Normal, baja probabilidad de disfunción placentaria o parto dentro de 14 días siguientes. Anormal, sugerente de disfunción placentaria y riesgo de parto prematuro. Muy anormal, sugerente de disfunción placentaria severa y riesgo de parto prematuro.
PLGF	Delfia®	>150 pg/mL <50 pg/mL	Descarta preeclampsia actual y dentro de las próximas 4 semanas. Confirma preeclampsia.
sFlt-1/PLGF ratio	Roche®	<33 >85 (<34 semanas) >110 (>34 semanas)	Descarta preeclampsia. Confirma preeclampsia. Confirma preeclampsia.
sFlt-1/PLGF ratio	Delfia®	< 50 $\geq 70$ (<34 semanas) $\geq 90$ (>34 semanas)	Descarta preeclampsia dentro de las próximas 4 semanas. Confirma preeclampsia. Confirma preeclampsia.
sFlt-1/PLGF ratio	Brahms	>85	Confirma preeclampsia.

Es importante destacar que el rendimiento diagnóstico de los marcadores angiogénicos no lo avala como biomarcador único, sino más bien como apoyo a la decisión diagnóstica en el marco de una estrategia global que incluya otros parámetros y factores de riesgo.

En ese mismo sentido, a pesar de la evidencia creciente, aún no existe consenso en los valores de corte para su utilización como herramienta de manejo de pacientes diagnosticadas con PE, tanto para decidir interrupción, seguimiento o definir severidad, por lo que por ahora no recomendamos su utilización con este fin. Esto a pesar de que existen diversas guías clínicas internacionales de centros académicos que incluyen el ratio (sFlt-1/PLGF) dentro de sus algoritmos de manejo de esta patología.

Diagnóstico de hipertensión crónica en embarazo:



Para el diagnóstico de hipertensión crónica en el embarazo, se debe considerar el consenso de la Sociedad Internacional de Hipertensión en Embarazo 2021:<sup>6</sup>

- Hipertensión crónica con diagnóstico pre-concepcional, con o sin tratamiento hipotensor actual.
- Diagnóstico de hipertensión gestacional previo a las 20 semanas de gestación. Debe confirmarse con un Holter de presión alterado 12 semanas post parto.

Dentro del grupo de gestantes con hipertensión diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación, se deben considerar, junto a la hipertensión esencial o crónica, las siguientes condiciones:

- **Hipertensión secundaria:** hipertensión debida a una causa conocida.
- **Hipertensión de delantal blanco:** presencia de presión sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión diastólica  $\geq 90$  mmHg en consulta médica, pero con presión menor a 135/85 mmHg en monitoreo ambulatorio en domicilio o Holter de presión de 24 horas normal.
- **Hipertensión enmascarada:** presión arterial  $<140/90$  mmHg en consulta médica, pero con cifras superiores a 135/85 mmHg en control ambulatorio o Holter de presión de 24 horas alterado.

#### Diagnóstico de hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada:

Según el último consenso de la ISSHP 2021,<sup>6</sup> para una PE sobreagregada a una hipertensión crónica, se debe considerar alguno de los siguientes escenarios:

- Desarrollo de proteinuria alterada con proteinuria basal de primer trimestre normal. Por otro lado, si la proteinuria basal del primer trimestre ya estaba en rangos patológicos, no es suficiente un aumento de la proteinuria para el diagnóstico de preeclampsia sobreagregada.
- No considerar un aumento de las cifras tensionales en la segunda mitad del embarazo como indicador confirmatorio de PE sobreagregada. Esto debido a que el patrón normal de evolución de cifras tensionales en el embarazo es aumentar desde el segundo trimestre para alcanzar cifras preconcepcionales durante el tercer trimestre.
- Presencia de disfunción de órganos o sistemas maternos característicos de PE (ver sección Diagnóstico de preeclampsia).

- Presencia de disfunción placentaria, caracterizado por presencia de desprendimiento de placenta normoinsera, desbalance de marcadores angiogénicos (en caso de contar con el recurso), restricción de crecimiento fetal, Doppler arteria umbilical alterado o muerte fetal.

#### Diagnóstico de hipertensión gestacional:

Opinión de expertos ha establecido que se debe considerar el diagnóstico de hipertensión gestacional ante la presencia de hipertensión desde las 20 semanas de embarazo, con ausencia de proteinuria, ausencia de signos de disfunción de órganos y ausencia de disfunción placentaria (incluyendo la ausencia de desbalance de marcadores angiogénicos).

Por lo tanto, opinión de expertos locales recomendamos abandonar el concepto de síndrome hipertensivo no proteinúrico, considerando que con la clasificación actual es posible diagnosticar PE en ausencia de proteinuria.

### **3. ¿Es posible predecir el riesgo de desarrollar preeclampsia?**

<b>Recomendación</b>	<b>Grado</b>
Para la predicción de preeclampsia prematura (aparición antes de las 37 semanas de gestación), se recomienda el uso de modelos multivariados de primer trimestre.	A
No se recomienda el cribado de preeclampsia en primer trimestre basado exclusivamente en el Doppler de arterias uterinas, dada su baja sensibilidad como predictor aislado.	A
Se recomienda incorporar la toma de presión arterial media en el cribado combinado de preeclampsia del primer trimestre.	B
A pesar de datos promisorios, actualmente no se recomienda el uso de modelos multivariados de tercer trimestre para la predicción de preeclampsia tardía.	D
Ante la imposibilidad de disponer de modelos multivariados, se recomienda como estrategia alternativa aceptable el uso de tablas de factores de riesgo, aun considerando su demostrada inferioridad frente al modelo multivariado vigente.	D

Durante las últimas décadas se han desarrollado diversos algoritmos para predicción de PE. En la actualidad, el modelo más vigente y validado en diferentes países, es el propuesto por la *Fetal Medicine Foundation*. El año 2016, O’Gorman *et al* elaboran un modelo multivariado realizado a las 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> semanas, que combina la historia materna (patologías crónicas e

historia obstétrica en multíparas), peso materno, el nivel plasmático del marcador angiogénico *Placental Growth Factor* (PLGF), la evaluación del Doppler de arterias uterinas y presión arterial media al momento de la evaluación, estas últimas tres expresadas como Múltiplos de la Mediana (MoM). Considerando un riesgo alto con un valor superior a 1:100, el modelo demostró una sensibilidad y falsos positivos de 75% y 10%, respectivamente para PE prematura (<37 semanas) y 47% y 10%, respectivamente para PE tardía. La no inclusión del PLGF en el modelo reduce la sensibilidad del modelo a un 70%.<sup>19</sup>

Por otra parte, el uso del Doppler de arterias uterinas de primer trimestre como estrategia de predicción aislada para la detección de pacientes de riesgo de PE no es recomendado, debido a su bajo rendimiento. Un metaanálisis que incluyó 55.974 pacientes, demostró que la detección de PE global y precoz basado exclusivamente en el Doppler de arterias uterinas del primer trimestre es de 26,4% y 47,8%, respectivamente.<sup>20</sup> Por lo tanto, en base a la evidencia actual, **el cribado debe basarse en modelos multivariados.**

Recomendaciones recientes, tanto de la *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG) como de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), establecen que, dada la evidencia actual, el cribado de PE debe basarse en el uso de modelos multivariados de primer trimestre e incorporar la medición de la presión arterial al momento de la evaluación.<sup>21,22</sup> Por lo tanto, SOCHOG se adhiere a esta recomendación.

El screening realizado durante el segundo y/o tercer trimestre, permite mejorar el resultado perinatal a través de un seguimiento estrecho del grupo de alto riesgo para diagnóstico precoz de la enfermedad y selección del momento adecuado y forma de interrupción del embarazo. En esa línea, estudios publicados los últimos 10 años han demostrado la utilidad del uso de modelos multivariados tanto en el segundo como en el tercer trimestre, para la predicción de PE precoz<sup>23</sup> y tardía<sup>24</sup>, respectivamente. De esta manera, se propone una evaluación secuencial basado en los riesgos de cada evaluación, permitiendo de esta manera lograr detectar al mayor número de gestantes que desarrollarán alguna forma de PE.<sup>25</sup> A pesar de lo promisorio de estos resultados, por ahora SOCHOG no recomienda la incorporación de programas de cribado de PE de segundo y tercer trimestre fuera de protocolos locales de investigación, dado la dificultad de incorporar a nivel nacional un protocolo de cribado universal secuencial.

Sin embargo, actualmente guías internacionales como ACOG y NICE continúan recomendando el uso de tablas de factores de riesgo para seleccionar gestantes de alto riesgo

en las cuales establecer estrategias de prevención. En la Tabla 2 se describen los factores de riesgo descritos por ACOG:<sup>4</sup>

**Tabla 2. Check list de factores de riesgo de preeclampsia para estratificación de riesgo.**

<b>Factores de Riesgo</b>
<p><b>ALTO RIESGO</b></p> <p>Historia de preeclampsia, especialmente cuando va acompañada de un resultado adverso.</p> <p>Gestación múltiple</p> <p>Hipertensión crónica</p> <p>Diabetes tipo 1 o 2</p> <p>Enfermedad renal</p> <p>Enfermedad autoinmune (es decir, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido)</p>
<p><b>RIESGO MODERADO</b></p> <p>Nuliparidad</p> <p>Obesidad IMC &gt;30 previo al embarazo</p> <p>Antecedentes familiares de preeclampsia (madre o hermana)</p> <p>Características sociodemográficas (raza afroamericana, nivel socioeconómico bajo)</p> <p>Edad materna 35 años</p> <p>Factores de antecedentes personales (p. ej., bajo peso al nacer o tamaño pequeño para la edad gestacional, resultado adverso de embarazos previos, intervalo entre embarazos de más de 10 años)</p>
<p><b>BAJO RIESGO</b></p> <p>Parto previo a término sin complicaciones</p>

Evidencia actual ha comparado el rendimiento en la predicción de PE basado en el uso del modelo multivariado de la *Fetal Medicine Foundation* versus factores de riesgo de ACOG y NICE, siendo el modelo multivariado significativamente superior.<sup>26</sup> Por lo tanto, SOCHOG recomienda su uso para una predicción de mejor rendimiento.

Sin embargo, ante la imposibilidad de disponer de modelos multivariados, se recomienda como estrategia alternativa el uso de tablas de factores de riesgo, considerando alto riesgo con uno o más factores de alto riesgo o dos o más factores de riesgo moderado.<sup>4</sup>

### 3. ¿Qué terapias farmacológicas son efectivas para la prevención de preeclampsia?

<b>Recomendación</b>	<b>Grado</b>
----------------------	--------------

Se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico iniciado antes de las 16 semanas, en pacientes consideradas de alto riesgo de preeclampsia.	A
Se recomienda usar una dosis de al menos 100 mg (idealmente 150mg), tomada en la noche y suspender a las 37 semanas o frente al diagnóstico de preeclampsia.	A
En pacientes con cribado basado en modelos multivariados, se recomienda considerar riesgo alto con un valor mayor a 1:100.	B
El uso de calcio como estrategia de prevención de preeclampsia se recomienda en gestantes con déficit de consumo.	C
El uso de heparina de bajo peso molecular asociado a aspirina es recomendable en grupos seleccionados, pero no como estrategia de prevención universal.	A
Debido a su escasa validez fuera de contexto de investigación, no se recomienda utilizar terapias de prevención con L-arginina o estatinas.	A

#### Aspirina:

El uso de aspirina como estrategia de prevención de PE en gestantes consideradas de alto riesgo, demostró inicialmente resultados poco satisfactorios según estudios que iniciaron su uso entre el primer y segundo trimestre. Esos estudios fueron resumidos en el metaanálisis de Askie *et al*, publicado en Lancet el año 2007, demostrando una reducción marginal pero significativa de 10% versus placebo (RR= 0,90 [0,84 – 0,97]).<sup>27</sup> Posteriormente, Bujold *et al* realizaron otro metaanálisis dicotomizando la edad gestacional de inicio de la aspirina. Sus resultados demostraron que el inicio de la aspirina antes de las 16 semanas se asoció a una reducción significativa de PE global (RR= 0,47 [0,34 – 0,65]) y PE severa (RR= 0,09 [0,02 – 0,37]). Es relevante destacar que, hasta esa fecha, la determinación de riesgo para uso de aspirina se basaba exclusivamente en factores de riesgo.

El año 2017, el estudio randomizado multicéntrico europeo ASPRE aleatorizó a pacientes catalogadas de alto riesgo de PE prematura basado en el modelo de la FMF de primer trimestre de O’Gorman (riesgo >1:100), a usar aspirina 150mg a la noche versus placebo. El estudio demostró una reducción del 62% de PE prematura con un 10% de falsos positivos.<sup>28</sup> Un estudio de análisis secundario posterior incluso demostró que la reducción de 62% aumenta a un 75% si se considera una adherencia al tratamiento de al menos un 90%.<sup>29</sup>

En relación a la dosis a utilizar y la edad gestacional de inicio, dos metaanálisis posteriores confirmaron la utilidad de la aspirina como prevención de PE prematura y restricción de

crecimiento fetal cuando se utilizan dosis mayores o iguales a 100 mg e iniciada antes de las 16 semanas de gestación.<sup>30,31</sup>

#### Calcio:

Un metaanálisis de Cochrane publicado el año 2019<sup>32</sup> identificó un estudio randomizado controlado multicéntrico llevado a cabo en múltiples hospitales de Argentina, Sudáfrica y Zimbabwe, incluyó 1355 mujeres, siendo analizado datos de 633 mujeres que lograron concebir y 579 que alcanzaron las 20 semanas de gestación. A las participantes se les administró suplementación de calcio 500 mg día versus placebo hasta las 20 semanas donde se aumentó a 1,5 g día hasta el parto. Los resultados mostraron que la administración de calcio antes de la concepción no hace ninguna diferencia en el riesgo de PE (69/296 versus 82/283, RR= 0,80 (0,61 – 1,06).

Al analizar un resultado perinatal compuesto que incluyó PE, aborto y muerte fetal, el calcio no demuestra una reducción significativa (RR= 0,82 [0,66 – 1,00]). Además, la suplementación de calcio no aporta ninguna diferencia en el índice de morbilidad y mortalidad materna grave RR= 0,93 (0,68 – 1,26).

La suplementación con calcio no mostró ninguna diferencia en los siguientes resultados secundarios: peso nacimiento < 2500 g, parto prematuro < 37 semanas, parto prematuro < 32 semanas y pérdida del embarazo, muerte fetal o muerte neonatal antes del alta, infertilidad, hipertensión gestacional, proteinuria gestacional, hipertensión gestacional severa, PE severa ni tasa de complicaciones de la PE severa. Tampoco mostró que el calcio podría marcar una diferencia en la muerte perinatal, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales durante > 24 horas o ambos.

Es por este motivo que la evidencia actual no respalda el uso rutinario de suplementos de calcio antes de la concepción y al comienzo del embarazo para prevención de la PE y se necesita más investigación para confirmar si iniciar la suplementación con calcio antes o al principio del embarazo se asocia con una reducción de los resultados adversos del embarazo para la madre y el feto.

#### Heparina:

Una revisión sistemática publicada en el 2020, que incluyó 15 estudios y 2795 pacientes de alto riesgo (antecedentes de PE, restricción del crecimiento fetal, aborto, óbito fetal y alto riesgo de PE en screening del primer trimestre), encontró en el análisis de subgrupos que compara uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) versus HBPM + aspirina, resultando en una disminución significativa del riesgo de PE 38% y mayor aún si se asocia con aspirina (45%) y se inicia antes de las 16 semanas. También se demostró una reducción significativa en el riesgo de PEG y muerte perinatal. Sin embargo, la calidad de los estudios incluidos fue evaluada como baja a moderada, con alta heterogeneidad, por lo que es necesario más estudios para confirmar estos hallazgos. Por lo tanto, hasta la fecha no se recomienda utilizar de forma generalizada HBPM para prevenir PE.<sup>33</sup>

#### L-arginina:

La L-arginina es un aminoácido que actúa como sustrato utilizado por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOs) para la producción de óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador derivado del endotelio cuya producción parece ser defectuosa en pacientes que desarrollan PE, ya sea por una deficiencia relativa de arginina, por aumento de los inhibidores de óxido nítrico, aumento de sFlt-1 (que antagoniza a la NOs) y aumento de la sEng.<sup>34</sup>

En un estudio publicado por Vadillo-Ortega F. *et al.* observaron que, en mujeres con embarazo único, con antecedentes de PE en embarazo anterior o PE en familiar de primer grado, al comparar el efecto de la suplementación con L-arginina asociado a vitaminas antioxidantes con respecto a vitaminas antioxidantes solas y placebo (220 pacientes por rama). Se concluyó que, en mujeres con alto riesgo de PE, la suplementación dietética con L-arginina y vitaminas antioxidantes redujo significativamente el desarrollo de PE (RRA= 0,17 [0,12 – 0,21]). La suplementación con vitaminas antioxidantes por sí sola no redujo la aparición de PE. Se necesitan más estudios para replicar estos resultados y para identificar si se deben administrar la L-arginina sola o la combinación de L-arginina y vitaminas antioxidantes.<sup>34</sup>

#### Estatinas:

Se desconoce el mecanismo exacto de acción de la pravastatina, aunque se cree que está asociado con su capacidad para revertir el desequilibrio angiogénico específico del embarazo, el estrés oxidativo e inflamatorio y restaurar la salud endotelial global. Un estudio publicado por Constantine MM *et al.* que comparó la pravastatina 20 mg desde las 12-16+6 semanas versus placebo en pacientes con PE (10 pacientes por rama), demostraron la seguridad del

fármaco en el embarazo, disminución significativa del riesgo de PE, PE severa y parto prematuro <37 semanas.<sup>35</sup> Sin embargo, un metaanálisis reciente no demostró un beneficio significativo en reducción de PE en gestantes de alto riesgo.<sup>36</sup> Por lo tanto, hasta la fecha el uso de pravastatina en el embarazo sigue en fase de investigación.

#### 4. ¿Son útiles las medidas no farmacológicas para el manejo de la hipertensión y embarazo?

Recomendación	Grado
Se debe considerar recomendar a toda gestante el realizar ejercicio físico de intensidad moderada entre 140 a 150 minutos a la semana como estrategia aceptable para disminuir el riesgo de preeclampsia.	A
En pacientes sin hipertensión crónica, no se recomienda el uso de dieta hiposódica como estrategia de prevención de preeclampsia.	A
No se recomienda el reposo en cama como estrategia de prevención de preeclampsia.	A

##### Actividad física:

Una revisión Cochrane del año 2006 analizó el impacto del ejercicio aeróbico moderado en gestantes de alto riesgo de PE. Se incluyeron dos estudios con un total de 45 gestantes, no demostrando un impacto significativo en la reducción de PE (RR= 0,31 [0,01 – 7,09]), probablemente atribuido a una falta de poder estadístico por el escaso tamaño muestral.<sup>37</sup>

Un metaanálisis más reciente demostró que el ejercicio físico de moderada intensidad (bicicleta estática, natación, caminata rápida) realizado al menos 140 min por semana reduce el riesgo de desarrollar hipertensión gestacional (OR= 0,61 [0,43 – 0,85]) y PE (OR= 0,59 [0,37 – 0,90]).<sup>38</sup> Sin embargo, se contraindica el ejercicio a aquellas pacientes que ya han sido diagnosticadas con PE.<sup>39</sup>

##### Régimen hiposódico:

Una revisión y metaanálisis de Cochrane evaluó el impacto de la reducción del consumo de sal para la prevención de PE. Se incluyeron dos estudios randomizados que demostraron una ausencia de efecto en la prevención de PE al comparar el régimen hiposódico versus consumo de sal normal (RR= 1,1 [0,46 – 2,66]).<sup>40</sup> Por lo tanto, SOCHOG no recomienda el régimen hiposódico durante el embarazo para prevenir hipertensión gestacional ni PE.



### Reposo en cama:

Escasa evidencia se ha publicado para la evaluación del reposo de actividad física como estrategia de prevención de PE en gestantes de alto riesgo. Un metaanálisis Cochrane del año 2006 incluyó dos estudios (106 participantes en total) reclutadas entre las 28 y 32 semanas de gestación; uno de ellos demostró una reducción significativa de PE con 4 a 6 horas de reposo diario vs actividad física normal (RR= 0,05 [0,00 – 0,83]), sin impacto en reducción de hipertensión gestacional. El otro estudio demostró una reducción significativa de PE asociado a un reposo de 30 minutos diarios combinado con suplementación nutricional (RR= 0,15 [0,04 – 0,63]).<sup>41</sup>

Sin embargo, dado el escaso tamaño muestral y por lo tanto, el alto nivel de sesgo de los estudios, organizaciones como la Organización Mundial de la Salud, no recomiendan el reposo de actividad física como estrategia útil en la prevención de PE en gestantes de alto riesgo.<sup>42</sup>

### **5. ¿Cuándo se deben usar hipotensores en el síndrome hipertensivo del embarazo?**

<b>Recomendación</b>	<b>Grado</b>
Se recomienda iniciar antihipertensivos en toda paciente embarazada con cifras tensionales mayor o igual a 140 y/o 90 mmHg, independiente del tipo de síndrome hipertensivo.	A
Se recomienda el uso de meta terapéutica una cifra de presión diastólica entre 80 y 85 mmHg, independiente del tipo de síndrome hipertensivo.	A
Se recomienda disminuir dosis de antihipertensivo (o no iniciar) si las presiones son consistentemente menores a 130/80 mmHg.	D
La hipertensión severa en el embarazo (presión sistólica $\geq$ 160 mmHg y/o presión diastólica $\geq$ 110 mmHg) requiere tratamiento antihipertensivo urgente intrahospitalario y monitorizada.	D
En gestantes con hipertensión crónica y diabetes mellitus pregestacional se recomienda como meta cifras tensionales menores a 130/80 mmHg.	A

El estudio multicéntrico randomizado CHIPS (*Control of Hypertension in Pregnancy Study*) de Magee LA *et al.* que aleatorizó pacientes hipertensas crónicas o con hipertensión gestacional entre las 14 a 33+6 semanas aleatorizadas a grupo control estricto (PAD objetivo < 85 mmHg) versus grupo control menos estricto (PAD objetivo < 100 mmHg), no encontró diferencias en ambos grupos respecto a las tasas de PE. Sin embargo, en el grupo de control menos estricto

se demostró un mayor riesgo de trombocitopenia y niveles elevados de enzimas hepáticas además de presentar más crisis hipertensivas durante el embarazo que el grupo con terapia estricta. Adicional a esto, el grupo de terapia estricta no presentó tasas más elevadas de fetos PEG.<sup>43</sup>

Posteriormente, un análisis post-hoc del estudio CHIPS, publicado en el año 2016, trató de determinar si la aparición de hipertensión severa definida como PAS >160 y/o PAD >110 mmHg, (independiente del grupo asignado), se asociaba con mayores efectos adversos maternos y perinatales. De 981 pacientes analizadas, el 74,5% de las pacientes con hipertensión severa tenían PE y aquellas mujeres con control menos estricto desarrollaban más frecuentemente hipertensión severa. Esta última se asoció con tasas más altas de cada uno de los resultados primarios del CHIPS: peso nacimiento <p10, PE, parto <34 ó 37 semanas, plaquetas < 100.000, enzimas hepáticas elevadas y duración de la estancia hospitalización > 10 días.<sup>44</sup>

En esta misma línea, el estudio CHAPS, un estudio randomizado, multicéntrico, del año 2022, asignó pacientes con hipertensión crónica leve y embarazo único a recibir tratamiento antihipertensivo (grupo de tratamiento activo) para una meta de presión menor a 140/90 mmHg, o no recibir tratamiento a menos que presenten hipertensión grave (PAS > o igual 160 y/o PAD > o igual a 105 mmHg) (grupo control).<sup>45</sup> El resultado compuesto primario a medir fue: PE con características de severidad, parto prematuro <35 semanas por indicación médica, desprendimiento de placenta y muerte fetal o neonatal.

En el grupo de tratamiento activo la incidencia del resultado primario fue significativamente menor comparado con el grupo control: 30,2% versus 37,0% (RRA= 0,82 [0,74 – 0,92]; p<0,001), sin aumentar la tasa de PEG <p10, la cual fue de 11,2% en el grupo de tratamiento activo versus 10,4% en el grupo control (RRA= 1,04 [0,82 – 1,31]; p = 0,76). Además, el grupo de tratamiento activo versus grupo control tuvo menos incidencia de PE severa 23,3% versus 29,1%, respectivamente (RR= 0,80 [0,70 – 0,92]; p<0,001).

En base a la evidencia expuesta, tanto el consenso de expertos ISSHP 2021<sup>6</sup> como las guías NICE 2023,<sup>46</sup> recomiendan considerar tratamiento antihipertensivo, independiente del tipo de síndrome hipertensivo, para lograr metas basadas en presión diastólica entre 80 y 85 mmHg. A su vez, recomiendan no iniciar tratamiento o disminuir dosis si presiones son consistentemente

menores a 130/80 mmHg. El tratamiento de la presión arterial severa o crisis hipertensiva debe ser realizada de manera urgente e idealmente hospitalizada para monitorización continua.

Finalmente, un análisis secundario del estudio CHAPS publicado recientemente, analizó dentro del grupo de gestantes asignadas a control de presión < 140/90, a aquellas con diagnóstico de diabetes preconcepcional o diagnosticadas en primer trimestre. De las 434 participantes incluidas en este sub-análisis, un 34,6% tuvo presiones bajo 130/80 y el resto mantuvo presiones entre 130 y 139 mmHg sistólicas y entre 80 y 89 mmHg diastólicas. El grupo de gestantes diabéticas con mejor control de presión demostró tasas significativamente menores de PE con criterios de severidad que el grupo con cifras de presión normales pero en rango más elevado (RRA= 0,35 [0,23 – 0,54]; p< 0,01).<sup>47</sup>

## 6. ¿Qué antihipertensivos y dosis deben usarse en el síndrome hipertensivo del embarazo?

Recomendación	Grado
En pacientes con hipertensión menor a 160/110 mmHg se recomienda el uso de fármacos de primera línea como metildopa, nifedipino o betabloqueador oral, independiente del tipo de síndrome hipertensivo.	D
En pacientes que con dosis altas no logran metas terapéuticas, se recomienda incorporar un segundo antihipertensivo antes de aumentar a dosis máximas.	D
En pacientes con cifras tensionales superiores a 160/110 mmHg se requiere manejo urgente con nifedipino oral de acción rápida, labetalol endovenoso o hidralazina endovenosa con control progresivo dentro de los próximos 60 minutos.	A
En pacientes con crisis hipertensiva y síntomas neurológicos se recomienda el uso de vasodilatadores por sobre betabloqueadores, debido a su demostrada utilidad en reducir la presión de perfusión cerebral.	C
Se recomienda considerar la frecuencia cardíaca materna y asociación de restricción de crecimiento fetal para la decisión del antihipertensivo, tanto para terapia de mantención como manejo de crisis hipertensiva.	C
No se recomienda el uso de atenolol en el embarazo por su asociación con restricción de crecimiento fetal.	A
No se recomienda el uso de IECA o ARA-II por su reconocida acción teratogénica.	D

Terapia antihipertensiva de mantención:

Según el último consenso de la ISSHP 2021, la opinión de expertos establece que toda paciente con hipertensión durante el embarazo debe tener como meta la normotensión, independiente del tipo de síndrome hipertensivo. En esa línea, la terapia de mantención puede ser realizada con diversos fármacos, pudiendo seleccionarse según características clínicas y/o hemodinámicas de cada paciente. Dentro de los fármacos más utilizados, guías como ACOG o NICE utilizan como primera línea el uso de nifedipino de acción prolongada o labetalol oral, siendo este último no disponible en Chile. Existen fármacos de acción similar en Chile como metoprolol o bisoprolol. En la Tabla 3 se listan las dosis iniciales, altas y máximas de los diferentes fármacos, siendo recomendable el asociar un segundo hipertensivo, si con dosis altas no logra la meta de normotensión.

**Tabla 3. Fármacos para terapia de mantención en síndromes hipertensivos del embarazo<sup>6</sup>.**

Fármaco 1° línea	Precaución	Dosis inicial	Dosis media	Dosis alta	Dosis máxima
Nifedipino AP/AM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicado con antecedente de estenosis aórtica.</li> <li>- Puede inducir cefalea o edema de extremidades.</li> </ul>	10 mg 2 a 3 veces al día	20 mg 2 a 3 veces al día	30 mg 2 a 3 veces al día	120 mg al día
Nifedipino AE		30 mg al día dosis única	30 mg 2 veces al día ó 60 mg al día dosis única	30 mg mañana y 60 mg noche	120 mg al día
Labetalol oral*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicado con asma mal controlada.</li> <li>- Puede producir bradicardia e hipoglicemia neonatal.</li> </ul>	100 mg 3 a 4 veces al día	200 mg 3 a 4 veces al día	300 mg 3 veces al día	1200 mg al día
Metoprolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicado con asma mal controlada.</li> <li>- Puede producir bradicardia e hipoglicemia neonatal.</li> </ul>	50 mg al día dosis única	100 mg al día dosis única	150 mg al día dosis única	200 mg al día dosis única
Metildopa	Puede causar depresión materna.	250 mg 3 a 4 veces al día	500 mg 3 veces al día	500 mg 4 veces al día	2250 mg al día

AP= acción prolongada; AM= acción modificada; AE= acción extendida (monodosis). \*No disponible en Chile.

En pacientes que se encuentran con manejo ambulatorio usando antihipertensivos orales, la recomendación de la ISSHP para el monitoreo considerando metas terapéuticas en domicilio de presión diastólica < 85mmHg es considerar evaluación precoz según el siguiente esquema:<sup>6</sup>

### Esquema 1: Manejo ambulatorio de presión arterial en domicilio.

Nivel presión	P° (mmHg)	Acción		
	PAD	Próxima PAD	Contactar maternidad o equipo tratante	Monitoreo posterior de P°
<b>Muy alta</b>	$\geq 105$	Sentarse tranquila por 5 minutos, repetir toma de presión y enviar resultados	Contactar urgencia maternidad dentro de 4 horas	Diario
<b>Alta</b>	90 – 104		Contactar tratante dentro de 24 horas	Diario
<b>Normal – Alta</b>	86 – 89		Si persiste rango normal-alto contactar tratante dentro de 24 horas	Diario
<b>Normal</b>	81 – 85	Según plan de base	Según plan de base	Según plan de base
<b>Normal – Bajo</b>	75 – 80	Sin antihipertensivos continuar con plan de base.  Si está con antihipertensivos sentarse tranquila por 5 minutos repetir presión y enviar resultados.	Si no está tomando antihipertensivos, no requiere más acción.	Si no toma antihipertensivos y se siente bien continúe con plan de base.
<b>Bajo</b>	$< 75$		Si está tomando antihipertensivos y persiste normal-bajo o bajo contacte tratante dentro de 24 horas.  Independiente si está tomando tratamiento, si se siente mal (por ejemplo: mareos) contacte a tratante dentro de 4 horas.	Control diario si toma antihipertensivos o según instrucciones de tratante si la terapia es modificada.

PAD= presión arterial diastólica.

#### Terapia antihipertensiva para manejo de hipertensión severa:

El manejo antihipertensivo de la hipertensión severa debe realizarse en un ámbito hospitalario, idealmente hospitalizado, para permitir una monitorización continua de la presión arterial hasta su estabilidad o interrupción del embarazo. Diversos fármacos se han evaluado para este grupo de pacientes, siendo el labetalol endovenoso, el nifedipino oral de acción rápida y la hidralazina endovenosa los más estudiados en estudios randomizados (ninguno contra placebo) y metaanálisis y, por lo tanto, los recomendados por las diferentes guías internacionales y consenso de expertos.

La presencia de hipertensión severa, independiente del tipo de síndrome hipertensivo, es un marcador de mal resultado materno y perinatal,<sup>44</sup> siendo su tratamiento dentro de los 60 minutos del debut un factor crucial para disminuir la morbilidad materna.<sup>48</sup> Importante recordar que una reducción brusca de la presión arterial podría asociarse a eventos isquémicos

encefálicos, por lo que la reducción de la hipertensión severa debe ser gradual, buscando cifras bajo rango severo en los primeros 60 minutos de iniciado el tratamiento.<sup>49</sup>

- **Labetalol ev versus nifedipino oral:** un metaanálisis del año 2016 incluyó 7 estudios randomizados (363 pacientes) aleatorizadas a labetalol ev o nifedipino oral para el control de crisis hipertensivas. El nifedipino demostró un menor riesgo de hipertensión persistente (RR= 0,42 [0,18 – 0,96]) y menos efectos maternos secundarios (RR= 0,57 [0,35 – 0,94]).<sup>50</sup> Posteriormente, otro metaanálisis reciente del año 2023 que incluyó 12 estudios randomizados con 1151 participantes, demostró que nifedipino logra control de la presión arterial más rápido que labetalol (diferencia de media= 7,6 minutos [4,08 – 11,20];  $p < 0,0001$ ) y requiere menos dosis para lograrlo ( $p < 0,00001$ ). No hubo diferencia en la incidencia de eclampsia, cefalea, hipotensión, palpitaciones, bochornos o complicaciones neonatales.<sup>51</sup>
- **Labetalol ev/nifedipino oral vs hidralazina ev:** el uso de hidralazina endovenosa para el control de las crisis hipertensivas ha sido evaluado en estudios randomizados contra labetalol endovenoso y nifedipino oral. Un metaanálisis reciente que incluyó 19 estudios randomizados (2261 participantes) comparando labetalol ev versus hidralazina ev demostró una ausencia de diferencias en cifras de presión arterial sistólica, diastólica y media, taquicardia y desprendimiento de placenta. Sin embargo, labetalol se asoció a menos incidencia de hipotensión materna que hidralazina (RR= 0,26 [0,21 – 0,33];  $p < 0,001$ ).<sup>52</sup> Por otra parte, un estudio randomizado aleatorizó a 60 pacientes a tratamiento con nifedipino oral o hidralazina endovenosa para el manejo de las crisis hipertensivas. Los resultados demostraron que ambas terapias lograron la meta de presión en una mediana de 40 minutos ( $p=0,809$ ) y con el uso de dos dosis ( $p=0,625$ ). Aunque hidralazina se asoció a mayor incidencia de vómitos (30% versus 6,7%;  $p=0,042$ ), no hubo diferencias en eventos adversos graves maternos ni neonatales.<sup>53</sup>

Finalmente, un metaanálisis de redes de estudios randomizados para el manejo de la hipertensión severa en el embarazo, comparando fármacos y vías de administración, demostró que el nifedipino administrado vía oral es el fármaco con mejor respuesta en lograr meta terapéutica. Mientras que los fármacos asociados a tasas más bajas de admisión a UCI neonatal fueron metildopa, labetalol e hidralazina endovenosa.<sup>54</sup>

Para el manejo de las hipertensiones severas, el grupo de expertos locales se adhiere a la propuesta de la ISSHP 2021:

**Tabla 4. Manejo farmacológico de la hipertensión severa (adaptado de referencia 6).**

<b>Fármaco</b>	<b>Precaución</b>	<b>T 0 min</b>	<b>T 30 min</b>	<b>T 60 min</b>	<b>T 90 min</b>	<b>T 120 min</b>	<b>T 150 min</b>	<b>T 180 min</b>
Labetalol endovenoso	- Contraindicado en asma descontrolada o falla cardíaca. - Puede causar bradicardia o hipoglicemia neonatal.	10-20 mg	20-40 mg	40-80 mg	40-80 mg	40-80 mg	40-80 mg	40-80 mg
Nifedipino oral AR	Puede causar cefalea y taquicardia materna.	10 mg	10 mg	--	10 mg	--	10 mg	--
Hidralazina endovenosa*	Puede aumentar riesgo de hipotensión materna y taquicardia materna y neonatal.	5 mg	5-10 mg	5-10 mg	5-10 mg	--	--	--

Con labetalol endovenoso no sobrepasar los 300mg (dosis máxima). Con hidralazina endovenosa no superar los 20mg (dosis máxima). AR = acción rápida; T = tiempo. \*No disponible en Chile.

Parte central de la fisiopatología, tanto de la eclampsia como del accidente vascular encefálico en gestantes con PE, es el aumento de la presión de perfusión cerebral. En esta línea, un pequeño estudio de cohorte evaluó a 16 pacientes con crisis hipertensiva que fueron sometidas a tratamiento con nifedipino oral o labetalol endovenoso. En ambos grupos se realizó una evaluación previa al tratamiento y a los 30 minutos, con Doppler transcraneano materno, pudiendo determinar de manera no invasiva la presión de perfusión cerebral. Los resultados demostraron que las pacientes manejadas con nifedipino presentaron cifras tensionales significativamente menores que aquellas manejadas con labetalol endovenoso. Asociado a esto, el uso de nifedipino, por su acción vasodilatadora, a los 30 minutos demostró una reducción significativa de la presión de perfusión cerebral, no existiendo ningún cambio en este parámetro con el uso de labetalol endovenoso.<sup>55</sup>

#### Determinación de perfiles hemodinámicos para el manejo antihipertensivo:

La adaptación hemodinámica materna normal durante el embarazo se caracteriza por: disminución progresiva de la resistencia vascular periférica (RVP) en el primer y segundo trimestre, aumento del gasto cardíaco (GC) principalmente a expensas del volumen sistólico, y un nadir de presión arterial en el segundo trimestre con ascenso gradual hacia cifras preconcepcionales en el tercer trimestre. Estos cambios fisiológicos pueden verse alterados en las gestantes con hipertensión crónica, hipertensión gestacional o PE. Sin embargo, para su determinación se requieren métodos de alto costo como resonancia cardíaca, o experiencia en ecocardiografía. Actualmente métodos basados en monitoreo no invasivo con biorreactancia han sido validados en embarazo.

Diversos estudios de cohorte han demostrado que las gestantes con trastornos hipertensivos del embarazo pueden agruparse en perfiles hemodinámicos distintos, con implicancias pronósticas y terapéuticas:<sup>56,57</sup>

- En PE sin restricción de crecimiento fetal (RCF) predomina un perfil hiperdinámico (GC alto, RVP baja o normal, frecuencia cardíaca elevada).
- En PE asociada a RCF y en RCF sin PE predomina un perfil hipodinámico o de alta resistencia (GC bajo, RVP elevada, frecuencia cardíaca más baja, mayor índice de pulsatilidad de arterias uterinas).

Estos patrones han sido confirmados en series contemporáneas que muestran que el componente hemodinámico se asocia más estrechamente a la presencia de RCF que a la edad gestacional de inicio de la enfermedad.

Por otra parte, estudios liderados por Kametas y colaboradores<sup>58,59</sup> han mostrado que, en gestantes con hipertensión crónica, el uso de monitorización hemodinámica seriada (por ecocardiografía o biorreactancia) y la elección de fármacos antihipertensivos según el perfil basal pueden:

- Reducir la incidencia de hipertensión severa (disminución de 18 a 3,8%).
- Disminuir la necesidad de intensificación de tratamiento.
- Mantener un adecuado crecimiento fetal sin aumentar la tasa de PEG.

En este contexto, la literatura reciente y consensos internacionales sugieren que la terapia guiada por hemodinámica podría ser una estrategia razonable, al menos en centros terciarios, para avanzar hacia un manejo más personalizado de la hipertensión en el embarazo.

Finalmente, con relación a la asociación de restricción de crecimiento fetal con el uso de antihipertensivos de mantención en pacientes con hipertensión crónica, un metaanálisis de redes que incluyó 14 estudios randomizados y 8 estudios de cohorte, con un total de 4464 gestantes, demostró que el único fármaco asociado a restricción de crecimiento fetal fue el atenolol, con un OR= 26 (2,61 – 259,29). Las incidencias más bajas de hipertensión severa y desprendimiento de placenta se observaron con el uso de nifedipino y metildopa.<sup>60</sup>

### **Recomendación SOCHOG:**



En centros con capacidad de evaluación hemodinámica no invasiva (ecocardiografía funcional o biorreactancia), se sugiere integrar el perfil hemodinámico en la elección del antihipertensivo de mantención, especialmente en:

- Hipertensión crónica con mal control.
- PE con RCF.
- Hipertensión resistente a  $\geq 2$  fármacos.

En centros sin acceso a estos métodos, se propone utilizar marcadores clínicos simples (frecuencia cardíaca, presencia de RCF, Doppler arterias uterinas) como aproximación al perfil hemodinámico.

#### Clasificación práctica de perfiles hemodinámicos y elección de fármaco:

A partir de la evidencia disponible, es posible agrupar de forma pragmática a las pacientes en tres perfiles principales:

- Perfil hiperdinámico: GC alto, RVP baja o normal.
- Perfil de alta resistencia (hipodinámico): GC bajo, RVP elevada.
- Perfil intermedio o mixto: parámetros dentro de rangos intermedios, sin predominio claro

En la práctica clínica se propone el siguiente enfoque:

Perfil hemodinámico predominante	Hallazgos clínicos (sin monitor hemodinámico)	Hallazgos con monitorización (si disponible)	Fármaco de primera línea (mantención)	Segunda línea / combinación sugerida	Comentarios prácticos
<b>Hiperdinámico</b> (alto gasto, baja resistencia)	- Frec. cardíaca $\geq 90$ lpm- PA elevada con RCF ausente- Edemas periféricos frecuentes- IMC normal o alto- Doppler uterino normal o levemente alterado	- GC $> 8$ L/min- RVP baja ( $< \sim 900$ dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) o normal- Volumen sistólico alto	Betabloqueador selectivo (ej. metoprolol oral), según esquema de la Tabla 3	Asociar nifedipino AP/AEM a dosis bajas si no se alcanzan metas con monoterapia	- Evitar dosis altas de vasodilatadores puros como único fármaco inicial.- Útil en preeclampsia sin RCF y en hipertensión gestacional de perfil hiperdinámico.
<b>Alta resistencia / hipodinámico</b> (bajo gasto, alta resistencia)	- Frec. cardíaca $\leq 70-75$ lpm- RCF presente o sospecha de insuficiencia placentaria- Doppler umbilical y/o uterino alterado- Tensión arterial elevada con síntomas de hipoperfusión (mareos, astenia)	- GC $< 5$ L/min- RVP alta ( $> \sim 1400$ dyn·s·cm <sup>-5</sup> )- Posible disminución del volumen sistólico	Vasodilatador (nifedipino AP/AEM) como fármaco de elección	Añadir metildopa o betabloqueador a dosis bajas si persiste hipertensión, evaluando cuidadosamente impacto en GC	- Evitar intensificación de betabloqueadores como única estrategia, por riesgo de disminuir aún más el GC.- Perfil típico en preeclampsia con RCF y en RCF sin PE.
<b>Intermedio / mixto</b>	- Frec. cardíaca 75–90 lpm- RCF ausente o dudosa- Doppler uterino no concluyente- Hipertensión moderada sin compromiso de sistemas	- Parámetros de GC y RVP en rango intermedio	Cualquier fármaco de primera línea (nifedipino, metildopa o betabloqueador), según comorbilidades y contraindicaciones	Combinación a dosis medias de dos fármacos (p. ej. nifedipino + metildopa) antes de alcanzar dosis máximas de uno solo	- Ajustar según respuesta, tolerancia y evolución fetal.- Reevaluar perfil hemodinámico en caso de cambio clínico.

### Notas prácticas para la implementación:

#### 1. Elección en ausencia de monitorización avanzada:

La presencia de RCF y/o Doppler uterino alterado orienta hacia un perfil de alta resistencia, en el que se prioriza el uso de nifedipino como fármaco de primera línea.

La ausencia de RCF, con frecuencia cardíaca elevada y buen crecimiento fetal, orienta a un perfil hiperdinámico, en el que los betabloqueadores selectivos resultan especialmente útiles.

#### 2. Rol de la biorreactancia / ecocardiografía funcional:

En el contexto nacional se sugiere utilizar monitorización hemodinámica no invasiva en los siguientes casos:

- Hipertensión crónica con pobre control a pesar de  $\geq 2$  fármacos.
- Preeclampsia precoz con RCF severa, para optimizar terapia mientras se gana latencia.
- Casos complejos en UCI obstétrica.

La evaluación seriada permite ajustar tipo y dosis de antihipertensivos y puede reducir la incidencia de hipertensión severa sin aumentar el riesgo de PEG.

### 3. Integración con metas tensionales:

Independiente del perfil, la meta sigue siendo mantener cifras de PA en torno a < 140/90 mmHg, con presión diastólica objetivo entre 80–85 mmHg, tal como recomiendan el estudio CHAPS y el consenso ISSHP 2021.

La evaluación hemodinámica se utiliza para decidir qué fármaco priorizar, no para relajar las metas tensionales.

### 4. Limitaciones y nivel de recomendación:

La evidencia proviene principalmente de estudios de cohorte y modelos predictivos, con escasos ensayos randomizados estrictamente hemodinámico-guiados; por lo tanto, estas recomendaciones deben considerarse como buenas prácticas en centros terciarios, más que como estándar nacional obligatorio.

## 8. ¿Cómo debe categorizarse la severidad en los diferentes síndromes hipertensivos del embarazo?

Recomendación	Grado
En pacientes con diagnóstico de preeclampsia se recomienda considerar criterios de severidad ante la presencia de crisis hipertensiva o compromiso de sistemas.	D
No se recomienda considerar la proteinuria en rango nefrótico como criterio de severidad.	A
No se recomienda considerar una alteración extrema de marcadores angiogénicos como un criterio de severidad.	C

Existe consenso en diversas Guías internacionales<sup>6,61,62</sup> sobre los criterios para considerar una PE con criterios de severidad. Por lo tanto, se debe manejar como severa ante la presencia de cualquiera de las siguientes complicaciones:

- Crisis hipertensiva: presión arterial mayor o igual a 160 mmHg sistólica y/o 110 mmHg diastólica confirmada en dos tomas separadas por 15 minutos.
- Trombocitopenia: recuento de plaquetas inferior a 100.000.
- Alteración de la función hepática: aumento del nivel de transaminasas superior a 2 veces el límite superior normal.
- Dolor severo en el hipocondrio derecho o epigástrico que no tiene otra causa.
- Insuficiencia renal: oliguria o creatinina sérica  $>1,1$  mg/dL o una duplicación del nivel de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal.
- Edema pulmonar.
- Cefalea de inicio reciente refractaria a tratamiento, secundario a un aumento de la presión de perfusión cerebral, edema cerebral y encefalopatía hipertensiva.
- Síntomas de irritación neurológica como fotopsias, escotomas, fotofobia e hiperreflexia.
- PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible que se presenta con una variedad de signos y síntomas neurológicos como pérdida o déficit de visión, convulsiones, cefalea y alteración del sensorio o confusión.
- Eclampsia: manifestación neurológica más severa de la PE y consiste en la aparición de convulsiones tónico-clónicas en una paciente en ausencia de otras causas como epilepsia, isquemia e infarto arterial cerebral, hemorragia intracraneal o uso de drogas.
- Síndrome de HELLP: forma de PE con criterios de severidad que se presenta con hemólisis, aumento de los niveles de enzimas hepáticas y trombocitopenia. Los criterios diagnósticos son aumento de lactato deshidrogenasa mayor a 600 UI/L (o duplicar el valor superior de referencia), aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa más del doble del límite superior basal y recuento de plaquetas inferior a 100.000.
- Otros: Accidente cerebro vascular (isquémico o hemorrágico), infarto agudo al miocardio, parálisis de Bell, desprendimiento de placenta normoinsera, Doppler fetal alterado.

La medida de la proteinuria es un mal predictor de complicaciones maternas en mujeres con PE, siendo en la actualidad excluida de los criterios de severidad. Un metaanálisis que incluyó 16 estudios con 6.749 pacientes para determinar si el nivel de la proteinuria era un predictor de resultados adversos maternos y fetales, evaluó la presencia de eclampsia con valor de corte mayor a 5 g/día, y Síndrome de HELLP con valor de corte de proteinuria superior a 2 g/día sin encontrar resultados estadísticamente significativos, demostrado que los niveles de proteinuria

en mujeres con PE no son una prueba clínicamente útil para predecir complicaciones maternas.<sup>63</sup>

Existe evidencia creciente del uso de los marcadores angiogénicos como un marcador de severidad de PE. Un análisis secundario del PETRA, un estudio prospectivo observacional que incluyó a 1.112 mujeres con sospecha de PE, asoció los niveles muy bajos de PLGF a resultados adversos maternos y neonatales. El PLGF <12 pg/mL fue calificado como muy bajo, presentando una tasa de resultado adverso neonatal compuesto de 16,5% versus 1,7% con un RRA= 6,7 (3,7 – 12,2). Para resultado compuesto adverso materno el valor de PLGF muy bajo tuvo una tasa de 9,6% vs 2,5% (RRA= 3,1 [1,8 – 5,3]).<sup>64</sup>

En esta misma línea, un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico que incluyó 237 gestaciones con sFlt-1/PLGF > 655 en los que se siguieron los protocolos estándar de manejo, los resultados mostraron que el 77,3 % tenía restricción de crecimiento fetal, 49,2% preeclampsia grave y 13,5% restricción del crecimiento fetal en las etapas III o IV al momento del parto. El tiempo de latencia al parto en los casos con PE fue de 4 días y las pacientes que no tenían preeclampsia la latencia fue de 7 días. Además, reportaron alto riesgo de morbilidad materna grave 30% y morbilidad perinatal superior al 50% en los menores de 30 semanas de gestación.<sup>65</sup>

En contraposición a lo expuesto, un estudio austriaco retrospectivo que incluyó 1.075 gestantes con PE en las cuales se evaluó el ratio angiogénico, evaluó el impacto de valores de ratio mayores a 655 para la predicción de Apgar a los 5 minutos y pH de cordón umbilical al parto versus gestantes con valores inferiores a 655, no logrando encontrar diferencias significativas. Además, no se demostraron diferencias en edad gestacional al parto, peso del recién nacido o tasas de Doppler umbilical alterado. El grupo con ratio sobre 655 demostró tasas más elevadas de distrés fetal intraparto ( $p<0,01$ ), siendo más elevadas las tasas de restricción de crecimiento fetal con valores sobre 1000.<sup>66</sup> Sin embargo, este estudio podría tener problemas de poder estadístico, ya que el grupo de ratio alterado era reducido (30 pacientes).

El último consenso de la ISSHP el año 2021 incorpora el uso de los marcadores angiogénicos para el diagnóstico, pero aún no para definir seguimiento ni momento de interrupción. Por lo tanto, considerando la evidencia actual, falta mayor consenso internacional que permita considerar los valores extremos de marcadores angiogénicos como un criterio de severidad por si solos en los pacientes con PE. Por lo que su incorporación para toma de conductas diferentes

al diagnóstico de PE, por ahora debe ser usada exclusivamente en protocolos de investigación, o hasta que exista consenso internacional.

## 9. ¿Cuál es el manejo recomendado en pacientes con preeclampsia sin compromiso de sistemas?

Recomendación	Grado
Se recomienda la estimación del score de <i>full-PIERS</i> en toda paciente con diagnóstico reciente de preeclampsia, para estimar riesgo de morbilidad materna grave.	B
En pacientes con diagnóstico reciente de preeclampsia, se recomienda el manejo intrahospitalario hasta definir casos que aseguren un manejo ambulatorio seguro.	D
En paciente con preeclampsia sin signos ni síntomas de severidad, se recomienda seguimiento semanal con estudio de disfunción de órganos y monitoreo ambulatorio de presión arterial.	D
Se recomienda favorecer la interrupción del embarazo desde las 37 semanas de gestación. La vía de parto debe considerarse según condiciones obstétricas.	A
Se plantea como una opción aceptable la interrupción entre las 34 y 37 semanas, considerando el balance entre morbilidad materna y neonatal.	A
No se recomienda el uso de sulfato de magnesio periparto en pacientes con preeclampsia sin signos de severidad.	A

La morbimortalidad en PE se asocia a sus complicaciones, las que se presentan de forma súbita y de forma poco predecible, es por esto que el desarrollo de modelos predictores de riesgo ofrece una alternativa promisoría para el manejo de estas pacientes.

Uno de los modelos con mayor respaldo actual es el modelo de estimación de riesgo integrado en PE (Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk) tanto en su versión extendida (*fullPIERS*)<sup>67</sup> como su versión abreviada (*miniPIERS*)<sup>68</sup>. El primero de ellos (*fullPIERS*), desarrollado y validado internacionalmente en un estudio prospectivo, multicéntrico publicado el año 2011, incluyó 1935 embarazadas con diagnóstico de PE al ingreso o dentro de la hospitalización. Luego del análisis de variables clínicas y bioquímicas básicas, se desarrolló un modelo predictivo de eventos adversos maternos a las 48 horas desde el ingreso, con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 87%, lo que la hace comparable a otros modelos predictivos ampliamente utilizados actualmente como: Framingham para riesgo cardiovascular, APACHE

IV para unidades de cuidados críticos de adulto o SNAP-II en unidades de cuidados críticos neonatales.<sup>69</sup>

Este modelo utiliza 6 variables al ingreso (seleccionadas como significativas para eventos adversos por un modelo de regresión logística): edad gestacional al diagnóstico, dolor torácico y/o disnea, niveles de GOT, recuento plaquetario, saturación de O<sub>2</sub> y niveles de creatininemia. A partir de estos parámetros el grupo desarrolló una fórmula que calcula un porcentaje que permite estimar y estratificar a las pacientes en categorías de riesgo (alto riesgo > o igual 5% de probabilidad predicha) de complicaciones maternas en 48 horas, e incluso hasta 7 días desde el ingreso con promisoría exactitud (Área bajo la curva = 0,88 [0,84 – 0,92]).

Los resultados de este estudio buscan orientar la toma de decisiones y conducta más adecuada en estas pacientes (derivación a centro de mayor complejidad, administración de corticoides, interrupción versus manejo expectante). Actualmente, existen calculadoras online de libre acceso que permiten realizar el cálculo individual, siendo recomendado su uso por el panel de expertos de SOCHOG.

Actualmente, el consenso de la ISSHP 2021 establece que debiera eliminarse el concepto de PE leve y considerar a todas como simplemente PE, debido al potencial de comportamiento severo aún con exámenes de compromiso de sistemas previamente normales. Por lo que, bajo ese concepto, el manejo de estas pacientes debiera ser siempre hospitalizadas. Sin embargo, diversas Sociedades Científicas (incluyendo la ISSHP) han establecido que el manejo ambulatorio es una alternativa en grupos seleccionados de pacientes.

Un estudio reciente retrospectivo en un centro norteamericano evaluó a 272 pacientes con PE sin signos de severidad y menos de 37 semanas de gestación, manejadas hospitalizadas versus manejo ambulatorio. El análisis multivariado demostró que el manejo ambulatorio se asoció a una menor tasa de morbilidad materna grave (OR= 0,18 [0,05 – 0,59]) y mejores resultados neonatales (menos tasa de Apgar menor a 7, bajo peso al nacer y parto prematuro).<sup>70</sup>

Otro estudio similar en Italia incluyó a 365 gestantes con PE sin criterios de severidad y con edad gestacional menor a 37 semanas, demostrando tasas similares de complicaciones maternas entre aquellas manejadas de manera ambulatoria versus hospitalizadas (36,4% vs 41,3%; OR= 0,82 [0,55 – 1,17]), con tasas menores de recién nacido pequeño para la edad gestacional o necesidad de UCI neonatal para el grupo ambulatorio.<sup>71</sup>

En cuanto al consenso de diversas Sociedades Científicas para el lugar del manejo de las pacientes con PE sin características graves, la ACOG recomienda considerar el manejo ambulatorio como una opción para pacientes bien informadas, con posibilidad de visitas frecuentes al centro de salud, buena adherencia y posibilidad de realizarse de manera confiable un monitoreo materno y fetal frecuente.<sup>61</sup> Opinión similar es planteada tanto por la Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología,<sup>72</sup> como el consenso NICE del Reino Unido.<sup>62</sup> La postura de la ISSHP 2021 para optar a un manejo ambulatorio de la PE, es considerando las siguientes condiciones: hipertensión en rango no severo, acceso cercano a control médico materno y fetal, capacidad de automonitoreo de presión arterial en domicilio, educación materna sobre signos o síntomas de consulta precoz y educación sobre toma correcta de presión.<sup>6</sup> Si estas condiciones no son factibles, el manejo debiera ser hospitalizado.

Teniendo en cuenta que no existen estudios randomizados que determinen cuál es la mejor prueba para la evaluación materna y fetal, lo que recomienda ACOG para la vigilancia materno y fetal es lo siguiente: presión arterial (al menos una vez por semana), ecografía (evaluación de líquido una vez por semana y crecimiento fetal cada 3-4 semanas) y pruebas de laboratorio al menos semanal, idealmente bisemanal (recuento de plaquetas, creatinina sérica, enzimas hepáticas y proteinuria).

En relación a la interrupción del embarazo, el estudio aleatorizado, multicéntrico Hypitad, realizado en 38 Hospitales de Países Bajos, incluyó 756 pacientes con embarazo único con 36 – 41 semanas de gestación, con diagnóstico de hipertensión gestacional o PE sin criterios de severidad.<sup>73</sup> Fueron randomizadas a manejo expectante, monitorizadas hasta el inicio espontáneo del trabajo de parto (n= 379) o a inducción del trabajo de parto dentro de 24 horas y 4 días desde la randomización (n= 377), con el objetivo de establecer el riesgo de resultado adverso compuesto: mortalidad materna, morbilidad materna (eclampsia, síndrome HELLP, edema pulmonar, enfermedad tromboembólica y desprendimiento de placenta), progresión a grave hipertensión o proteinuria y hemorragia postparto importante (pérdida de sangre >1000 mL).

De las pacientes con interrupción inmediata del embarazo, 31% tuvo resultado adverso compuesto versus 44% del grupo con manejo expectante (RR= 0,71 [0,59 – 0,86]; p<0,0001). No hubo muertes maternas ni fetales en ninguno de los grupos y no hubo diferencias significativas en la morbilidad neonatal ni en la tasa de cesáreas (RR= 0,75 [0,55 – 1,04]; p=0,085).



Posteriormente, en el año 2015 se publica el estudio Hypitac II, aleatorizado controlado realizado en 51 hospitales de Países Bajos. Se incluyeron pacientes con PE sin criterios de severidad de 34 – 37 semanas de gestación, que se aleatorizaron a manejo expectante hasta las 37 semanas (n= 351) o interrupción inmediata del embarazo dentro de las 24 horas de la randomización (n= 352).<sup>74</sup> El objetivo del estudio era evaluar el riesgo de resultado adverso perinatal materno compuesto: enfermedad tromboembólica, edema pulmonar, eclampsia, síndrome HELLP, desprendimiento de placenta o muerte materna) y el síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDRN) como resultado primario neonatal. En el grupo de interrupción inmediata el resultado materno adverso compuesto ocurrió en el 1,1% versus el 3,1% en aquellas asignadas a monitorización expectante (RR= 0,36 [0,12 – 1,11]; p = 0,069). Sin embargo, el SDRN, se diagnosticó en un 5,7% de recién nacidos del grupo de interrupción inmediata versus un 1,7% de los recién nacidos del grupo de manejo expectante (RR= 3,3 [1,4 – 8,2]; p= 0,005). No hubo muertes maternas ni fetales y no hubo diferencias significativas en la tasa de cesáreas ni parto instrumental, ni tampoco en los resultados neonatales secundarios (ingreso a UCIN, Apgar <7 a los 5 minutos, sepsis neonatal, hipoglicemia, taquipnea transitoria, ph umbilical <7,05, leucomalacia periventricular). Por lo anterior es que se recomienda considerar la posibilidad de un manejo expectante en este grupo de pacientes, no estando justificado una interrupción de rutina en estas pacientes, con el objetivo de disminuir la morbilidad neonatal (SDR), hasta que la condición clínica de la paciente lo permita o hasta las 37 semanas de edad gestacional.

Finalmente, el estudio aleatorizado PHOENIX realizado en el Reino Unido, incluyó 901 gestantes con PE entre 34 y 37 semanas, para evaluar la morbilidad materna y neonatal asociado a interrupción dentro de 48 horas (post corticoides) o manejo expectante hasta las 37 semanas o antes según clínica. El estudio demostró que la interrupción inmediata se asocia a una reducción significativa de la morbilidad materna (RRA= 0,86 [0,79 – 0,94]; p=0,0005) pero con un aumento de la morbilidad neonatal (RRA= 1,26 [1,08 – 1,47]; p=0,0034). Sin embargo, no existió morbilidad neonatal grave en ningún grupo.<sup>75</sup> Por lo tanto, en el intervalo de 34 a 37 semanas se puede plantear la interrupción según balance de riesgo materno y neonatal y eventual uso previo de corticoides para maduración pulmonar.

Respecto al uso de sulfato de magnesio en pacientes con PE sin características graves, la evidencia actual ha sido contradictoria en demostrar beneficios significativos para la prevención de eclampsia. El clásico estudio MAGPIE trial, que incluyó 10.110 gestantes de 33

países, demostró que el uso de sulfato de magnesio en pacientes con PE sin características de severidad redujo la eclampsia en un 58% (RR= 0,42 (0,26 – 0,67)).<sup>76</sup> Sin embargo, el año 2003 otro estudio aleatorizado, con un tamaño muestral inferior pero diseñado para incluir exclusivamente gestantes con PE leve, demostró que no había diferencias en las tasas de PE severa post aleatorización a sulfato de magnesio versus placebo (RR= 0,8 [0,1 – 1,5]; p=0,41), no presentando eclampsia ninguno de los dos grupos.<sup>77</sup> Por lo tanto, diversas guías internacionales como ACOG o NICE establecen que el uso de sulfato de magnesio no debe ser considerado en pacientes con PE sin compromiso de sistemas o síntomas de severidad. En esa misma línea, el consenso ISSHP 2021 tampoco considera una estrategia costo efectiva el tratar con sulfato de magnesio a todas las pacientes con PE, debido a los costos implicados en prevenir un episodio de eclampsia en este grupo específico.<sup>6</sup>

#### 10. ¿Cuál es el manejo recomendado en pacientes con preeclampsia con evidencias de compromiso de sistemas?

Recomendación	Grado
En pacientes con preeclampsia y evidencia de compromiso de sistemas se recomienda el manejo hospitalizado hasta la interrupción del embarazo.	D
En pacientes con preeclampsia y diagnóstico reciente de compromiso de sistemas, se recomienda inicio de sulfato de magnesio como prevención de eclampsia.	A
En pacientes con eclampsia, se recomienda el uso de sulfato de magnesio como tratamiento y prevención de recurrencia previo a la interrupción del embarazo.	A
Se recomienda interrupción inmediata del embarazo ante complicaciones de preeclampsia con riesgo materno o fetal vital, independiente de la edad gestacional.	D
No se recomienda el uso de corticoides para el manejo del síndrome de HELLP.	A
Se recomienda el manejo expectante ante cuadro estable luego de suspensión de sulfato de magnesio, maduración pulmonar completa y edad gestacional menor a 34 semanas.	A
No se recomienda el manejo expectante de la preeclampsia severa en instituciones sin experiencia en monitorización avanzada, que no cuenten con unidades de paciente crítico adulto ni neonatal.	D
En pacientes con manejo expectante de la preeclampsia severa, se recomienda interrumpir el embarazo a las 34 semanas o ante descompensación materna o	D

fetal.	
--------	--

Existe consenso internacional que el manejo de pacientes con PE con algún signo o síntoma de severidad debe ser manejado y monitorizado en un ambiente intrahospitalario hasta la interrupción del embarazo, para de esta manera reducir las eventuales complicaciones graves maternas o perinatales. Dicha conducta es respaldada por SOCHOG.

#### Sulfato de magnesio para prevención y manejo de eclampsia:

En pacientes con PE severa, independiente de la edad gestacional, el uso de sulfato de magnesio ha demostrado utilidad tanto en la prevención de eclampsia como en el manejo de la crisis convulsiva.

El beneficio del sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia severa fue demostrado por el estudio clásico randomizado MAGPIE trial. Este estudio randomizado incluyó 33 países con 10.141 gestantes con PE. Las pacientes se aleatorizaron a uso de sulfato de magnesio (n= 5.071) o placebo (n= 5.070). Alrededor de un 26% en cada grupo correspondieron a PE severa. El uso de sulfato de magnesio en el grupo de PE severa se asoció a una reducción de 58% de eclampsia (RR= 0,42 [0,23 – 0,76]), con un número necesario para tratar (NNT) de 63. Resultados similares se obtuvieron en gestantes con PE sin signos de severidad, con un NNT=109.<sup>76</sup>

En relación a su uso como terapia de pacientes con eclampsia manifiesta, un metaanálisis que incluyó 7 estudios randomizados con 1396 gestantes con eclampsia, comparó el manejo con diazepam versus sulfato de magnesio. El sulfato fue superior en la reducción de muerte materna (RR= 0,59 [0,38 – 0,92]) y recurrencia de convulsiones (RR= 0,43 [0,33 – 0,55]). No hubo diferencias en mortalidad perinatal, pero el uso de sulfato de magnesio se asoció a menos tasa de Apgar <7 a los 5 minutos (RR= 0,70 [0,54 – 0,90]).<sup>78</sup>

Por lo anteriormente expuesto, existe consenso en las diferentes guías internacionales, en el uso de sulfato de magnesio para el manejo inicial de pacientes con PE severa, aquellas con síntomas neurológicos o que se plantea una interrupción del embarazo dentro de las próximas 24 horas.

La dosis de carga del sulfato de magnesio debe ser de 4 a 6 gramos en 250cc de suero glucosado al 5% administrados en 20 minutos. Posteriormente, la dosis de mantención debe ser ajustada a 1 a 2 gramos por hora. La dosis de mantención debe ser administrada idealmente por bomba

de infusión continua. Si bien existe consenso de mantener la infusión de sulfato de magnesio hasta 24 horas post parto, existe evidencia actual y metaanálisis que plantea su uso en esquemas abreviados de 6 a 12 horas.<sup>79</sup> Mientras no exista más evidencia o consenso de expertos, SOCHOG plantea su uso tradicional por 24 horas.

El monitoreo durante su uso debe ser vigilando los siguientes parámetros:

- **Diuresis:** debe ser superior a 30 mL/hora ó 0,5 mL/kg/hora. Se requiere uso de sonda foley con balance de diuresis horaria.
- **Frecuencia respiratoria:** debe ser superior a 15 respiraciones por minuto.
- **Reflejos osteotendíneos (rotuliano):** deben estar presentes.

Ante la sospecha de intoxicación por sulfato de magnesio, se debe controlar con magnesemia, que debe mantenerse en dosis terapéuticas, según la unidad de medida utilizada.<sup>61</sup>

**Tabla 5: Ajuste de dosis de sulfato de magnesio según unidad de medida utilizada.**

mg/dL	mEq/L	mmol/L	Efecto
5 – 9	4 – 7	2 – 3,5	Rango terapéutico
>9	>7	>3,5	Pérdida reflejo patelar
>12	>10	>5	Parálisis respiratoria
>30	>25	>12,5	Paro cardiaco

En caso de sospecha de intoxicación por sulfato de magnesio, se debe suspender la infusión y administrar gluconato de calcio al 10% (10 mL en 100 mL de suero fisiológico) endovenoso a pasar en 10 minutos.

#### Criterios de interrupción inmediata del embarazo:

Existe consenso internacional que la interrupción inmediata de gestantes con cualquier tipo de hipertensión gestacional (principalmente PE, pero incluye hipertensión crónica), independiente de la edad gestacional y/o maduración pulmonar debe ser considerada en los siguientes escenarios:

- Alteraciones neurológicas: eclampsia, PRES, sospecha de accidente vascular encefálico, cefalea refractaria a analgesia, escotomas visuales repetidos.
- Hipertensión severa a pesar de tratamiento de mantención con 3 antihipertensivos.

- Crisis hipertensiva que no responde a 2 antihipertensivos de acción rápida.
- Edema pulmonar.
- Trombocitopenia progresiva  $< 50.000$ .
- Creatinina anormal y en ascenso. Consenso con valores  $> 1 - 1,1$  mg/dL.
- Enzimas hepáticas alteradas y en ascenso.
- Hematoma o ruptura hepática o INR  $> 2$  (sin uso de warfarinas).
- Desprendimiento de placenta normoinserta con evidencia de compromiso materno o fetal.
- Monitoreo fetal alterado o muerte fetal.

En condiciones de severidad que no cumpla con estos criterios, se debe favorecer la maduración pulmonar farmacológica con corticoides (en edad gestacional menor a 34 semanas) y evaluar posteriormente para decidir nuevamente el manejo.

El uso de corticoides para el manejo del síndrome de HELLP ha sido planteado por su potencial efecto en el aumento del recuento de plaquetas. Sin embargo, un estudio randomizado del año 2005 que incluyó 132 pacientes con síndrome de HELLP aleatorizadas a dexametasona vs placebo, no demostró diferencias en estancia hospitalaria, recuento de plaquetas o niveles de enzimas hepáticas.<sup>80</sup> Resultados similares fueron demostrados en un metaanálisis de Cochrane el año 2010 que incluyó 11 estudios randomizados con 550 pacientes (muerte materna RR= 0,85 [0,28 – 3,21]; plaquetopenia RR= 0,67 [0,24 – 1,10]; mortalidad perinatal RR= 0,64 [0,21 – 1,97]).<sup>81</sup> Por lo tanto, nuestro grupo de expertos no recomienda el uso de corticoides para el manejo específico del síndrome de HELLP, debiendo limitarse su uso para maduración pulmonar.

Si cumpliendo los corticoides para maduración pulmonar, la paciente se encuentra en condiciones estables y con edad gestacional menor a 34 semanas, se deberá plantear el manejo expectante previa suspensión de infusión con sulfato de magnesio.

#### Manejo expectante <34 semanas:

Existe consenso internacional que el manejo expectante de la PE severa es una alternativa de manejo en gestaciones menores de 34 semanas. Con edades gestacionales mayores o iguales a 34 semanas se debe favorecer la interrupción del embarazo.

Uno de los primeros estudios enfocados en el manejo expectante de PE severa fue un randomizado que incluyó 95 pacientes embarazadas con PE severa (presión persistentemente elevada  $\geq 160$  PAS y/o  $\geq 110$  mmHg PAD durante las primeras 24 horas, proteinuria  $> 500$

mg/24 horas y ácido úrico >5 mg/dL) entre las 28 y 32 semanas de gestación, aleatorizó a manejo expectante (n= 49) versus manejo activo (n= 46). Durante las primeras 24 horas de observación todas las pacientes recibieron 2 dosis de betametasona 12 mg intramuscular, sulfato de magnesio dosis de carga 6 gr y luego mantención a 2 g/h suspendido a las 24 horas o al parto. Para el manejo de las crisis se utilizó nifedipino o hidralazina, y las pacientes fueron monitorizadas con exámenes para evaluar función renal y monitorización fetal. Luego de las 24 primeras horas, las pacientes aleatorizadas a manejo activo se manejaron con inducción del parto vaginal o cesárea según condiciones obstétricas luego de 48 horas de la primera dosis de corticoides. Las pacientes con manejo expectante fueron monitorizadas cada 4 horas con toma de presión arterial, diariamente con exámenes de severidad, manejo de presión con nifedipino o labetalol, evaluación fetal diaria de líquido amniótico, perfil biofísico y biometría cada 2 semanas e interrumpidas cuando presentaban alguna complicación materna o fetal o edad gestacional de 34 semanas.

Los resultados de este estudio mostraron prolongación del embarazo en 15,4 días con manejo expectante, sin aumento de la proteinuria. El peso de nacimiento en las pacientes con manejo expectante fue significativamente mayor, sin diferencias en casos de desprendimiento de placenta y sin eclampsia, edema pulmonar, coagulación vascular diseminada en ningún grupo. Además, no se observaron casos de muerte fetal, sin diferencias en el Apgar ni pH de cordón. Importante destacar que hubo menos ingreso a UCI neonatal, enterocolitis necrotizante, distrés respiratorio en el grupo con manejo expectante.<sup>82</sup>

En apoyo a este estudio, una revisión Cochrane que incluye 6 estudios randomizados, publicada en el 2018, muestra que la conducta expectante versus el manejo activo reduce la tasa de bajo peso al nacer y la morbilidad grave neonatal: hemorragia intracraneana, enfermedad de membrana hialina, pero con aumento de requerimiento y estancia en UCI neonatal. No se logró demostrar claras diferencias en los resultados maternos debido al pequeño tamaño muestral.<sup>83</sup>

El consenso de diversas sociedades científicas es que el manejo expectante debe ser limitado a centros hospitalarios con experiencia en el manejo de estas pacientes, contando con la disponibilidad de unidades de pacientes críticos tanto materno como neonatal en gestaciones con edad gestacional menor a 34 semanas. Instituciones que no cumplan con estos criterios deberán favorecer el traslado a otra institución.

**11. ¿Cuál es el manejo más adecuado para la hipertensión gestacional y la hipertensión crónica sin preeclampsia sobreagregada?**

<b>Recomendación</b>	<b>Grado</b>
En pacientes con hipertensión crónica o con hipertensión gestacional sin criterios de preeclampsia con compromiso materno y sin hipertensión severa se recomienda el manejo ambulatorio.	D
En pacientes con hipertensión gestacional sin criterios de preeclampsia y sin hipertensión severa se recomienda favorecer la interrupción del embarazo desde las 37 – 39 semanas de gestación.	B
En pacientes con hipertensión crónica sin compromiso de órgano blanco y sin uso de antihipertensivos durante el embarazo, se recomienda la interrupción a las 38 – 39 semanas de gestación.	C
En pacientes con hipertensión crónica sin compromiso de órgano blanco y con uso de antihipertensivos durante el embarazo, se recomienda la interrupción a las 37 – 38 semanas de gestación.	D
En pacientes con hipertensión crónica y compromiso de órgano blanco independiente del uso de antihipertensivos durante el embarazo, se recomienda la interrupción a las 36 – 37 semanas de gestación.	D

El manejo de pacientes con hipertensión gestacional (incluye hipertensión crónica) en que se ha descartado PE con compromiso materno y cifras tensionales bajo rango de crisis, el manejo ambulatorio ha sido respaldado por varias sociedades internacionales como la Sociedad Canadiense<sup>72</sup> o las Guías británicas.<sup>62</sup> Por lo tanto, SOCHOG respalda el control ambulatorio en pacientes sin signos de compromiso de sistemas o con cifras tensionales que no requieran antihipertensivos, o que se logra control en metas con uso de antihipertensivos de mantención. Si no existe posibilidad de acceso expedito a centro de salud, el manejo debiera ser hospitalizado.

**Hipertensión gestacional:**

En pacientes con hipertensión gestacional en las que se ha descartado una PE (incluyendo marcadores angiogénicos) y con cifras tensionales bajo rango de crisis, existe consenso internacional que se debe favorecer la interrupción desde las 37 a 39 semanas de gestación,<sup>6</sup> basándose en los resultados del estudio HYPITAT, que incluyó gestaciones con PE e hipertensión gestacional (mencionado en sección de manejo de PE sin criterios de severidad).<sup>73</sup>

En esta misma línea, un estudio multicéntrico poblacional, identificó en 228.668 nacimientos a 3.588 gestantes con hipertensión gestacional no PE. Se estableció que la edad gestacional con mejor tasa de morbi-mortalidad materna luego de inducción es a las 38+0 – 38+6 semanas y la mejor morbi-mortalidad neonatal se logra a las 39+0 a 39+6 semanas.<sup>84</sup> Por lo tanto, desde las 37 semanas es planteable la interrupción del embarazo, siendo recomendada desde las 38 semanas de gestación.

#### Hipertensión crónica:

El momento de la interrupción de gestaciones con hipertensión crónica (sin PE sobreagregada) se ha evaluado en diversos estudios. El año 2011 un estudio de cohorte poblacional que incluyó 171.669 gestaciones en un período de 10 años, de los que un 1,1% fueron embarazos con hipertensión crónica, evaluó las tasas de muerte fetal y morbilidad neonatal grave según intervalos de edad gestacional entre las 36 y 41 semanas posterior a la inducción de parto. Las tasas de muerte fetal se mantuvieron estables en alrededor de 1 en 1000 hasta las 38 semanas, triplicándose en las semanas posteriores. Por otro lado las tasas de morbilidad neonatal grave disminuyeron de manera significativa entre las 36 (137 por 1000 inducciones) a las 38 semanas (26 por 1000 inducciones), manteniéndose estable desde las 39 semanas en adelante.<sup>85</sup>

Resultados similares fueron obtenidos con un estudio retrospectivo poblacional canadiense del año 2018, que incluyó 534.529 nacimientos en un período de 4 años. De este grupo, 6.054 (1,1%) fueron hipertensas crónicas y 2.420 cumplieron los criterios de inclusión. El grupo manejado de manera expectante a las 38 a 39 semanas tuvo más complicaciones maternas (PE sobreagregada o eclampsia) que el grupo con inducción a esa misma semana, sin diferencias en la tasa de cesárea. Por lo tanto, los autores recomiendan en este grupo de pacientes la interrupción alrededor de las 38 a 39 semanas.<sup>86</sup>

Sin embargo, ninguno de estos estudios evaluó el grupo de hipertensas clasificadas según compromiso de órganos blancos. En consenso de expertos locales

## **12. ¿Cuál debe ser el manejo post-parto inmediato y a mediano plazo en pacientes afectadas por un síndrome hipertensivo del embarazo?**

<b>Recomendación</b>	<b>Grado</b>
Se recomienda un control estricto diario de la presión arterial dentro de la primera semana post parto.	D



En el periodo postparto se recomienda utilizar metas terapéuticas de cifras tensionales del embarazo, considerando presión diastólica menor a 85 mmHg.	D
Se recomienda el uso de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor post parto si no hay respuesta a otros analgésicos y sin evidencia de compromiso renal agudo o crónico.	A
Se recomienda no suspender la lactancia materna en pacientes con preeclampsia, aunque requieran uso de antihipertensivos durante el puerperio.	D
Se recomienda realizar consejería postparto de recurrencia en embarazo posterior y riesgo cardiovascular a mediano plazo.	A
Se recomienda evaluar a las 12 semanas post parto con Holter de presión o curva de presión para estimar presencia de hipertensión crónica posterior a una hipertensión gestacional o preeclampsia.	D
Se recomienda control de presión arterial a los 6 meses postparto y posteriormente anual, y en caso de cifras $\geq 120/80$ mmHg recomendar modificación de estilos de vida y régimen hiposódico.	D

El control de la presión arterial en el período postparto es fundamental. Alrededor de 2 a 3 días postparto existe una redistribución importante del volumen extravascular al espacio intravascular, lo que conlleva un alza de la presión arterial principalmente entre el 3° y 7° día postparto.<sup>87</sup> Por lo tanto, el mayor alza tensional del puerperio en pacientes con PE puede presentarse con pacientes fuera del ambiente hospitalario. Esto ha llevado que tanto las guías ACOG y consenso ISSHP recomiendan al menos control diario de presión arterial dentro de la primera semana y contactar al equipo tratante según recomendaciones de manejo ambulatorio en embarazo (ver Esquema 1). Opinión de expertos internacionales coinciden que la meta de presión en postparto debiera ser la misma que durante el embarazo, recomendando mantener cifras bajo 85mmHg, considerando el antecedente que las complicaciones neurológicas graves como el accidente vascular encefálico o la eclampsia ocurren en el postparto.<sup>6</sup>

El estudio randomizado POP-HT realizado en el Reino Unido y publicado en JAMA, aleatorizó a 220 pacientes en puerperio complicadas con preeclampsia o hipertensión gestacional que requirieron uso de antihipertensivos al alta hospitalaria. El uso de un programa de monitoreo ambulatorio estricto de ajuste de terapia antihipertensiva versus control habitual en atención primaria demostró reducciones significativas de presión sistólica (-6,5 mmHg) y diastólica (-5,8 mmHg) a los 9 meses de control, evaluado con Holter de presión de 24 horas.<sup>88</sup> Estos hallazgos refuerzan la utilidad del control estricto de presión arterial en el postparto incluso posterior al período del puerperio.

### Uso de analgésicos anti-inflamatorios en el post-parto:

Durante el puerperio hospitalizado ha existido controversia con el uso de AINEs por su eventual asociación a aumento de la presión arterial y compromiso renal debido a su efecto vasoconstrictor. Sin embargo, estudios retrospectivos y randomizados han contradicho en parte esa creencia. Un estudio randomizado doble ciego que incluyó 100 pacientes con PE severa en el período postparto, comparó el uso de paracetamol versus ibuprofeno para determinar si este último se asociaba a un peor control de la presión arterial postparto, definido como la duración en horas de hipertensión en rango severo ( $>160/110$  mmHg). No se logró demostrar diferencias en el tiempo de presencia de hipertensión severa (35,3 versus 38,0 horas;  $p=0,3$ , para ibuprofeno y paracetamol, respectivamente). Tampoco hubo diferencias en el seguimiento a 6 semanas postparto en uso de antihipertensivos o reingresos hospitalarios.<sup>89</sup>

En esa misma línea, otro estudio randomizado abierto realizado en Panamá, comparó pacientes púerperas de parto vaginal por PE severa a manejo analgésico con paracetamol ( $n=56$ ) versus ibuprofeno ( $n=57$ ). El objetivo primario era la tasa de hipertensión  $\geq 150/100$  mmHg a las 24 horas post parto. A pesar de que ibuprofeno se asoció a tasas más altas de presión que paracetamol (63,1% versus 28,6%), no hubo diferencias significativas en tasas de presión  $\geq 160/110$  mmHg.<sup>90</sup>

### Antihipertensivos en lactancia:

La gran mayoría de los antihipertensivos son compatibles con la lactancia, por lo que existe consenso internacional de no suspender la lactancia si se requiere manejo farmacológico para el control de la hipertensión post parto.<sup>6,62,87</sup> Sin embargo, precauciones deben considerarse con el uso de diuréticos, por su potencial efecto en la producción láctea y con el uso de metildopa, por su potencial asociación con depresión postparto.<sup>91</sup>

En la Tabla 6 se describen los fármacos antihipertensivos más utilizados en el puerperio.

**Tabla 6. Listado de fármacos de uso en puerperio y lactancia.**

Fármaco	Dosis	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Seguridad en la lactancia
<b>ANTAGONISTAS CANALES DE CALCIO**</b>				
<b>Nifedipino retard</b>	Inicial: 20mg/d. Máx: 60mg/d.	Vasodilatador periférico. Calcio antagonista.	Taquicardia cefalea, enrojecimiento facial.	Riesgo bajo.

<b>Amlodipino</b>	Inicial: 5mg/d. Máx: 10mg/d.	Relajador directo del músculo liso vascular. <i>Indicado en HTA crónica.</i>	Precaución de uso en daño hepático (aumenta su biodisponibilidad)	Riesgo bajo.
<b>Nicardipino</b>	BIC inicial: 5mg/h.	Calcio antagonista de 2da generación. Uso de 2da línea en el tratamiento de emergencias hipertensivas, edema pulmonar agudo, encefalopatía hipertensiva, falla renal aguda y accidente cerebro vascular.	Cefalea, dolor abdominal, mareos, enrojecimiento facial, taquicardia.	Riesgo bajo.
<b>BETA-BLOQUEADORES**</b>				
<b>Labetalol</b>	Ev: 20mg max 300mg,  BIC: ???  Oral: 100-400mg/12h máx 2,4 g/d.	Bloqueador de receptores alfa y beta. (Disminuye la presión arterial sin afectar la perfusión placentaria). Uso con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.	Hipotensión postural, cefalea, fatiga.	Riesgo bajo.
<b>Metoprolol</b>	Inicial: 50mg/d. Máx: 200mg/d.	Betabloqueador selectivo de los receptores P1, especialmente recomendado en cardiopatías preexistentes. <i>Precaución en asma y enfermedades pulmonares restrictivas.</i>	Falla cardíaca, hipotensión, bloqueo AV completo, bradicardia.	Riesgo bajo.
<b>INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA</b>				
<b>Enalapril</b>	5mg/día, máx 40 mg/día.	Inhiben conversión angiotensina I a II. Reduce la resistencia vascular periférica y aumenta el flujo renal sin alterar la tasa de filtración glomerular. <i>Útil en pacientes con falla cardíaca, asma, o cuando tienen contraindicación de betabloqueadores.</i>	Hipotensión, deterioro de la función renal, tos, angioedema, erupción cutánea, pancreatitis, alteración de las pruebas hepáticas, ictericia colestásica, palpitaciones, arritmias, angina, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa dermatitis y pénfigo.	Bajo riesgo.
<b>Captopril</b>	25mg/12h Máx 150mg/d.	Similar a enalapril	Similar a enalapril.	Bajo riesgo.
<b>ARA II</b>				
<b>Losartán</b>	25mg/día, máx: 100mg/día	Antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT1), presente en músculo liso, adrenales y miocardio. Potente vasoconstrictor. <i>Ayuda a disminuir la albuminuria por lo que podría disminuir el daño renal en preeclampsia.</i>	Disuria, diarrea fatiga, hipoglicemia, debilidad, hipercalcemia, hipotensión e hipotensión ortostática.	Riesgo bajo.  Precaución de uso en prematuros y período neonatal inmediato donde hay más permeabilidad

				intestinal aumentando su biodisponibilidad.
<b>DIURÉTICOS</b> <i>(poco usados en el periodo posnatal, con excepción del manejo del EPA.)</i>				
<b>Hidroclorotiazida</b> (tiazídicos)	12,5-25mg/d, Máx: 100mg/12h.	Producen disminución del volumen intra y extravascular y disminución de sodio con acción vasodilatadora arteriolar directa.	trombocitopenia neonatal, hipokalemia neonatal e ictericia.	Riesgo bajo. Su uso prolongado puede disminuir la lactancia.
<b>Furosemida</b> (diuréticos de asa)	20mg/d, Máx: 80mg/d.	Disminuye la resorción de sodio y cloro y la resistencia vascular sistémica. Recomendado en hipertensas postparto con signos de sobrecarga de volumen o edema pulmonar.	Deshidratación, hiponatremia, hipokalemia, taquicardia hipotensión.	Riesgo bajo. En dosis máximas y uso prolongado puede producir inhibición de la lactancia.
<b>OTROS</b>				
<b>Hidralazina</b>	<b>Iv, sc o im:</b> Inicio: 5mg.  <b>Oral:</b> 25mg/12h, máx: 200mg/día	Vasodilatador arterio-selectivo, disminuye la resistencia vascular periférica. Aumenta la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco con aumento del flujo coronario, renal, cerebral, esplácnico y útero placentario.	Palpitaciones, taquicardia, enrojecimiento, hipotensión, náuseas, vómito, diarrea, artralgias, anorexia.	Riesgo bajo.
<b>Alfa metildopa</b>	250mg c/12h, Máximo 500mg c/6h.	Agonista adrenérgico de acción central que genera disminución de la resistencia vascular sistémica a través de la disminución el tono vascular simpático.	Sedación, hipotensión postural y depresión posparto (por lo que se recomienda suspender y reemplazar por otro antihipertensivo en el postparto).	Riesgo bajo.

### Consejería postparto:

Es fundamental la educación de la paciente sobre los potenciales riesgos cardiovasculares a mediano y largo plazo, tanto en embarazos futuros como en su vida futura sin gestación. Un estudio de cohorte del Reino Unido que incluyó gestantes con PE prematura y tardía versus controles evaluó parámetros de disfunción cardíaca y remodelado cardíaco por medio de ecocardiografía al momento del diagnóstico. El seguimiento al año demostró que todo el grupo de las gestantes presentaban cifras tensionales normales (aunque más elevadas que el grupo control). Sin embargo, a los 2 años de seguimiento el 50% de aquellas pacientes que durante el embarazo presentaron algún marcador ecocardiográfico de disfunción o estructural desarrollaron hipertensión esencial.<sup>92</sup> En concordancia con estos resultados, un metaanálisis que incluyó 15 estudios con 8.041 sujetos evaluados, determinó que el riesgo de hipertensión crónica a los dos años de haber desarrollado preeclampsia aumenta alrededor de 9 veces (OR= 8,91 [4,33 – 18,33]), con resultados similares al considerar cualquier síndrome hipertensivo del embarazo (OR= 8.73 [4,66 – 16,35]).<sup>93</sup> Finalmente, un reciente estudio de cohorte que evaluó

a 260 gestantes complicadas con algún síndrome hipertensivo del embarazo y 33 gestantes normotensas, realizó un seguimiento a una mediana de 124 días. El grupo de mujeres expuestas presentó una tasa de hipertensión persistente de 34,7%.<sup>94</sup>

La recurrencia de PE en un futuro embarazo ha sido estimada en alrededor de 15%, siendo estas cifras variables según la severidad del cuadro en el embarazo índice, alcanzando recurrencias de hasta un 50%.

Por lo tanto, las guías NICE<sup>46</sup> establecen que toda gestante con antecedente de un síndrome hipertensivo del embarazo debe ser aconsejada sobre estrategias de reducción de riesgo cardiovascular:

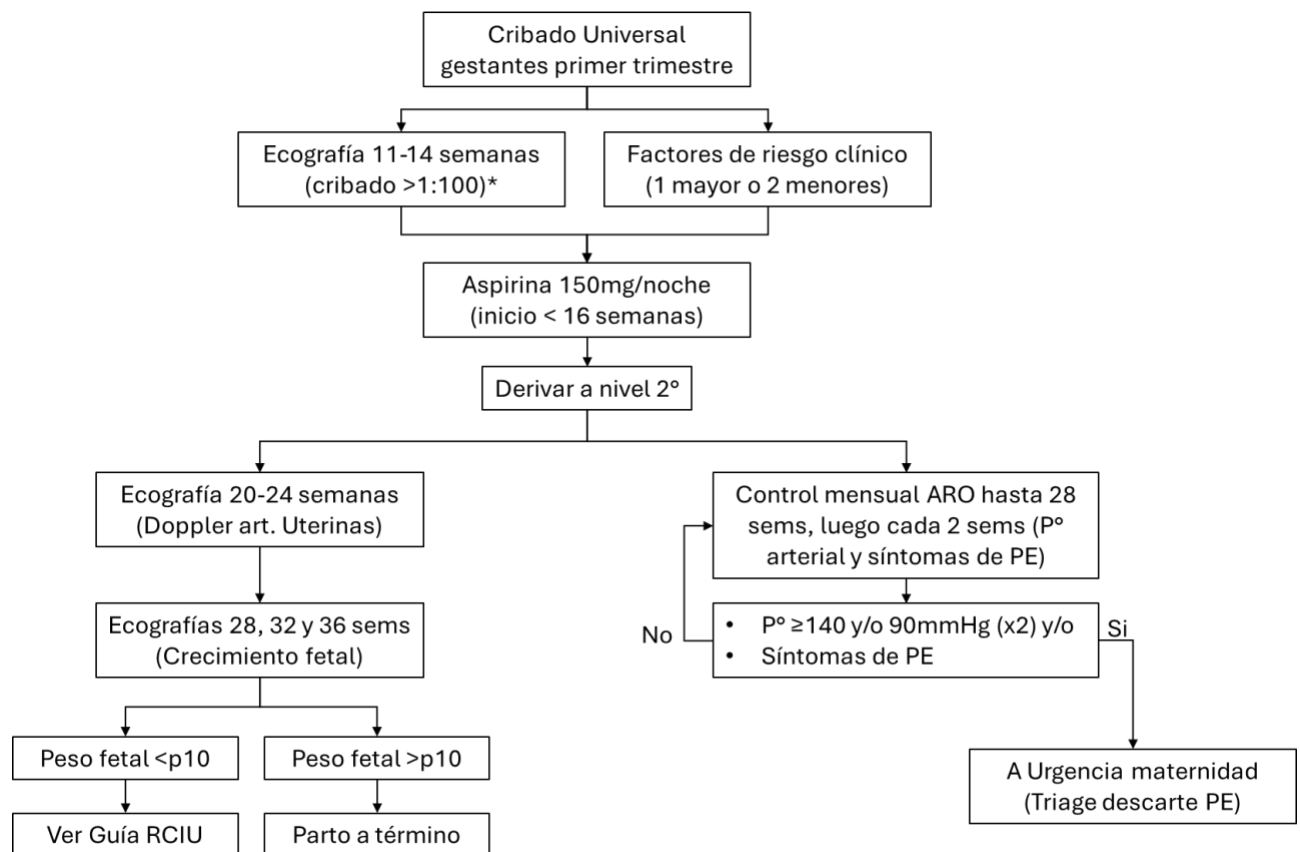
- Evitar consumo de tabaco.
- Mantener estilos de vida saludable (alimentación y ejercicio).
- Mantener un peso saludable.

La ISSHP 2021 establece que, a los 3 meses post parto, toda paciente afectada por PE debe ser evaluada con monitoreo de presión arterial (si monitoreo de 24 horas no es posible, con medición seriada en domicilio o centro de salud), proteinuria y exámenes de laboratorio que hubieran estado alterados en el embarazo. Cualquier persistencia de alteración debe ser referida a evaluación por especialista.

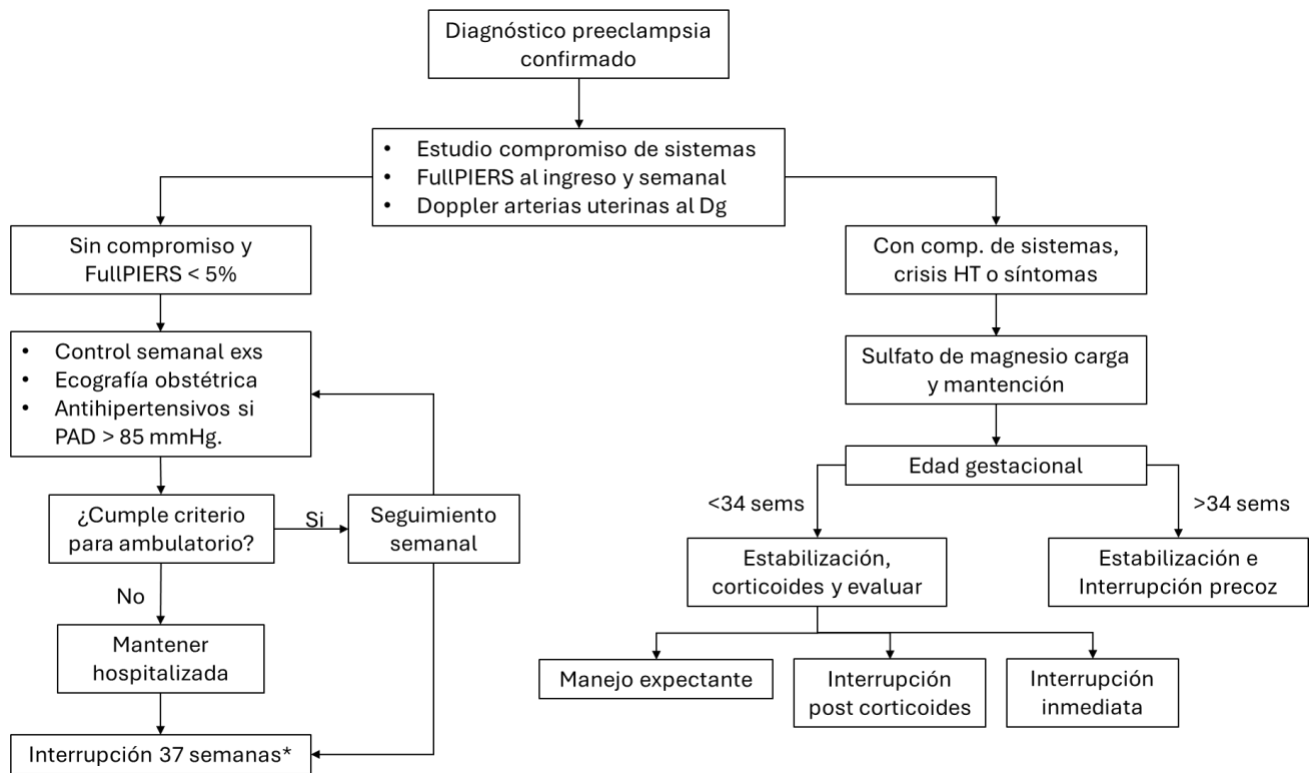
A los 6 meses se debe realizar nuevo control para evaluar presión arterial. Si se identifica cifras  $\geq 120/80$  se deberá recomendar iniciar estilos de vida saludable incluyendo régimen hiposódico. Posterior a este período, el control debiera ser anual.

Para ello, el enfoque es multidisciplinario, debiendo involucrar a todo el equipo de salud como nutricionista, enfermera, médicos familiares y eventualmente especialistas.

**Figura 1. Algoritmo de seguimiento de gestantes con alto riesgo de preeclampsia en cribado de primer trimestre. En (\*) se destaca el cribado recomendado en caso de disponibilidad.**



**Figura 2. Manejo de preeclampsia según compromiso materno.**



\*Evaluar interrupción entre 34 y 37 semanas según balance de complicaciones maternas y neonatales.

## REFERENCIAS:

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Bmj*. 2001;323(7308):334-336. doi:10.1136/bmj.323.7308.334
2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
3. Editorial. Tras el cumplimiento del 5 ° Objetivo del Milenio : mortalidad materna en Chile , 2013. *Rev Chil Obs Ginecol*. 2015;80(6):431-433.
4. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e260.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE guideline). Hypertension in pregnancy : diagnosis and management (NG133). *Hypertens pregnancy diagnosis Manag*. 2019;(June 2019):1-55.  
[http://www.nice.org.uk/guidance/cg107%5Cnhttps://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=7818%5Cnhttp://www.ijgo.org/article/S0020-7292\(02\)80002-9/abstract](http://www.nice.org.uk/guidance/cg107%5Cnhttps://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=7818%5Cnhttp://www.ijgo.org/article/S0020-7292(02)80002-9/abstract)
6. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27(October 2021):148-169. doi:10.1016/j.preghy.2021.09.008
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2018;71(6):e13-e115.
8. Reddy M, Rolnik DL, Harris K, et al. Challenging the definition of hypertension in pregnancy: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):606.e1-606.e21. doi:10.1016/j.ajog.2019.12.272
9. Sepúlveda-Martínez A, Conrads T, Guíñez R, Guíñez J, Llancaqueo M, Parra-Cordero M. Perinatal outcomes of pregestational hypertension according to blood pressure range at 11-14 week scan: Impact of the 2017 ACC/AHA guidelines. *Front Med*. 2022;9:994386. doi:10.3389/fmed.2022.994386
10. von Dadelszen P, Bhutta ZA, Sharma S, et al. The Community-Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) cluster randomised trials in Mozambique, Pakistan, and India: an individual participant-level meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10250):553-563. doi:10.1016/S0140-6736(20)31128-4
11. Bone JN, Magee LA, Singer J, et al. Blood pressure thresholds in pregnancy for identifying maternal and infant risk: a secondary analysis of Community-Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) trial data. *Lancet Glob Heal*. 2021;9(8):e1119-e1128. doi:10.1016/S2214-109X(21)00219-9



12. Hurrell A, Webster L, Chappell LC, Shennan AH. The assessment of blood pressure in pregnant women: pitfalls and novel approaches. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S804-S818. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.026
13. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2003;42(6):1206-1252. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
14. Valdés E, Sepúlveda-Martínez Á, Tong A, Castro M, Castro D. Assessment of Protein:Creatinine Ratio versus 24-Hour Urine Protein in the Diagnosis of Preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(1):78-83. doi:10.1159/000381773
15. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22.
16. Bian X, Biswas A, Huang X, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2019;74(1):164-172. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760
17. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014;63(2):346-352. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787
18. Thadhani R, Lemoine E, Rana S, et al. Circulating Angiogenic Factor Levels in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *NEJM Evid*. 2022;1(12):EVIDoa2200161. doi:10.1056/EVIDoa2200161
19. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, 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(1):103.e1-103.e12.
20. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):500-507. doi:10.1002/uog.13275
21. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl(Suppl 1):1-33.
22. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):7-22. doi:10.1002/uog.20105
23. Litwinska M, Wright D, Efeturk T, Ceccacci I, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19-24 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet*

- Gynecol.* 2017;50(3):367-372. doi:10.1002/uog.17418
24. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):501-506. doi:10.1002/uog.19111
  25. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):12-23.e7. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.1247
  26. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, 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(6):756-760. doi:10.1002/uog.17455
  27. 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(9575):1791-1798. doi:10.1016/S0140-6736(07)60712-0
  28. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622.
  29. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: Effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):585.e1-585.e5.
  30. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-120.e6.
  31. 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(3):287-293.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.561
  32. Hofmeyr GJ, Manyame S, Medley N, Williams MJ. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane database Syst Rev.* 2019;9(9):CD011192. doi:10.1002/14651858.CD011192.pub3
  33. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1126-S1144.e17.
  34. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, 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(7808):1-8. doi:10.1136/bmj.d2901
  35. Costantine MM, West H, Wisner KL, et al. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):666.e1-666.e15. doi:10.1016/j.ajog.2021.05.018

36. Provinciatto H, Barbalho ME, Almeida J, Provinciatto A, Philip CE. The role of pravastatin in preventing preeclampsia in high-risk pregnant women: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024;6(2):101260. doi:10.1016/j.ajogmf.2023.101260
37. Meher S, Duley L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;2006(2):CD005942. doi:10.1002/14651858.CD005942
38. Davenport MH, Ruchat S-M, Poitras VJ, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(21):1367-1375. doi:10.1136/bjsports-2018-099355
39. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat S-M, et al. No. 367-2019 Canadian Guideline for Physical Activity throughout Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC*. 2018;40(11):1528-1537. doi:10.1016/j.jogc.2018.07.001
40. Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;2005(4):CD005548. doi:10.1002/14651858.CD005548
41. Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;2006(2):CD005939. doi:10.1002/14651858.CD005939
42. Organization WH. *WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia*.; 2011.
43. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372(5):407-417.
44. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2016;68(5):1153-1159. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862
45. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1781-1792. doi:10.1056/NEJMoa2201295
46. NICE guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Published 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
47. Harper LM, Kuo H-C, Boggess K, et al. Blood pressure control in pregnant patients with chronic hypertension and diabetes: should <130/80 be the target? *Am J Obstet Gynecol*. 2025;232(5):482.e1-482.e8. doi:10.1016/j.ajog.2024.09.006
48. Gupta M, Greene N, Kilpatrick SJ. Timely treatment of severe maternal hypertension and reduction in severe maternal morbidity. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:55-58. doi:10.1016/j.preghy.2018.07.010

49. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*. 2003;327(7421):955-960. doi:10.1136/bmj.327.7421.955
50. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123(1):40-47. doi:10.1111/1471-0528.13463
51. Li L, Xie W, Xu H, Cao L. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for hypertensive emergencies during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2023;36(2):2235057. doi:10.1080/14767058.2023.2235057
52. Gonçalves OR, Bendaham LCAR, Simoni GH, et al. Comparative efficacy and safety between intravenous labetalol and intravenous hydralazine for hypertensive disorders in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 19 randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;303:337-344. doi:10.1016/j.ejogrb.2024.11.002
53. 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(6):687.e1-687.e6. doi:10.1016/j.ajog.2017.08.018
54. Bhat AD, Keasler PM, Kolluru L, Dombrowski MM, Palanisamy A, Singh PM. Treatment of acute-onset hypertension in pregnancy: A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing anti-hypertensives and route of administration. *Pregnancy Hypertens*. 2023;34:74-82. doi:10.1016/j.preghy.2023.10.005
55. Tolcher MC, Fox KA, Sangi-Haghpeykar H, Clark SL, Belfort MA. Intravenous labetalol versus oral nifedipine for acute hypertension in pregnancy: effects on cerebral perfusion pressure. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(3):441.e1-441.e8. doi:10.1016/j.ajog.2020.06.018
56. Tay J, Foo L, Masini G, et al. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):517.e1-517.e12. doi:10.1016/j.ajog.2018.02.007
57. Masini G, Foo LF, Tay J, et al. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1006-S1018. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.052
58. Stott D, Bolten M, Salman M, Paraschiv D, Douiri A, Kametas NA. A prediction model for the response to oral labetalol for the treatment of antenatal hypertension. *J Hum Hypertens*. 2017;31(2):126-131.
59. Stott D, Papastefanou I, Paraschiv D, Clark K, Kametas NA. Serial hemodynamic monitoring to guide treatment of maternal hypertension leads to reduction in severe hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):95-103.
60. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Comparative

- efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):525-537. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.016
61. ACOG. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e260.
  62. NICE guideline. Hypertension in pregnancy : diagnosis and management. Published 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/>
  63. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med.* 2009;7:10. doi:10.1186/1741-7015-7-10
  64. Parchem JG, Brock CO, Chen H-Y, Kalluri R, Barton JR, Sibai BM. Placental Growth Factor and the Risk of Adverse Neonatal and Maternal Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):665-673. doi:10.1097/AOG.0000000000003694
  65. Villalaín C, Herraiz I, Valle L, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e015548. doi:10.1161/JAHA.119.015548
  66. Stolz M, Zeisler H, Heinzl F, Binder J, Farr A. An sFlt-1:PlGF ratio of 655 is not a reliable cut-off value for predicting perinatal outcomes in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:54-60. doi:10.1016/j.preghy.2018.01.001
  67. Dadelszen P Von, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia : development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219-227. doi:10.1016/S0140-6736(10)61351-7
  68. Payne BA, Hutcheon JA, Ansermino JM, et al. A Risk Prediction Model for the Assessment and Triage of Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy in Low-Resourced Settings: The miniPIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) Multi-country Prospective Cohort Study. *PLoS Med.* 2014;11(1). doi:10.1371/journal.pmed.1001589
  69. Teela KC, Ferguson RM, Donnay FA, Darmstadt GL. The PIERS trial: hope for averting deaths from pre-eclampsia. *Lancet (London, England).* 2011;377(9761):185-186. doi:10.1016/S0140-6736(10)61463-8
  70. Neuburg B, Gallagher M, Liegl M, Pan AY, Palatnik A. Inpatient versus outpatient management of gestational hypertension or preeclampsia without severe features. *Pregnancy Hypertens.* 2025;39:101173. doi:10.1016/j.preghy.2024.101173
  71. Schoen CN, Moreno SC, Saccone G, et al. Outpatient versus inpatient management for superimposed preeclampsia without severe features: a retrospective, multicenter study. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2018;31(15):1993-1999. doi:10.1080/14767058.2017.1333101
  72. Magee LA, Smith GN, Bloch C, et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of

- Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC*. 2022;44(5):547-571.e1. doi:10.1016/j.jogc.2022.03.002
73. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. 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(9694):979-988. doi:10.1016/S0140-6736(09)60736-4
  74. Broekhuijsen K, Van Baaren GJ, Van Pampus MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2492-2501. doi:10.1016/S0140-6736(14)61998-X
  75. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10204):1181-1190. doi:10.1016/S0140-6736(19)31963-4
  76. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9321):1877-1890. doi:10.1016/s0140-6736(02)08778-0
  77. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):217-220. doi:10.1016/s0029-7844(02)03053-3
  78. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;2010(12):CD000127. doi:10.1002/14651858.CD000127.pub2
  79. Yifu P, Lei Y, Yujin G, Xingwang Z, Shaoming L. Shortened postpartum magnesium sulfate treatment vs traditional 24h for severe preeclampsia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens pregnancy*. 2020;39(2):186-195. doi:10.1080/10641955.2020.1753067
  80. Fonseca JE, Méndez F, Cataño C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(5):1591-1598. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.037
  81. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(9):CD008148. doi:10.1002/14651858.CD008148.pub2
  82. 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(3):818-822.
  83. 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*. 2018;10(10):CD003106. doi:10.1002/14651858.CD003106.pub3
84. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):214.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2012.06.009
  85. Hutcheon JA, Lisonkova S, Magee LA, et al. Optimal timing of delivery in pregnancies with pre-existing hypertension. *BJOG*. 2011;118(1):49-54. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02754.x
  86. Ram M, Berger H, Geary M, et al. Timing of Delivery in Women With Chronic Hypertension. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):669-677. doi:10.1097/AOG.0000000000002800
  87. ACOG. ACOG Practice Bulletin. Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;133(76):168-186.
  88. Kitt J, Fox R, Frost A, et al. Long-Term Blood Pressure Control After Hypertensive Pregnancy Following Physician-Optimized Self-Management: The POP-HT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(20):1991-1999. doi:10.1001/jama.2023.21523
  89. Blue NR, Murray-Krezan C, Drake-Lavelle S, et al. Effect of ibuprofen vs acetaminophen on postpartum hypertension in preeclampsia with severe features: a double-masked, randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):616.e1-616.e8. doi:10.1016/j.ajog.2018.02.016
  90. Vigil-De Gracia P, Solis V, Ortega N. Ibuprofen versus acetaminophen as a postpartum analgesic for women with severe pre-eclampsia: randomized clinical study. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2017;30(11):1279-1282. doi:10.1080/14767058.2016.1210599
  91. Webster J, Koch HF. Aspects of tolerability of centrally acting antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;27 Suppl 3:S49-54. doi:10.1097/00005344-199627003-00007
  92. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2011;58(4):709-715.
  93. Giorgione V, Ridder A, Kalafat E, Khalil A, Thilaganathan B. Incidence of postpartum hypertension within 2 years of a pregnancy complicated by pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021;128(3):495-503.
  94. Giorgione V, Khalil A, O'Driscoll J, Thilaganathan B. Postpartum cardiovascular function in patients with hypertensive disorders of pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(3):292.e1-292.e15. doi:10.1016/j.ajog.2023.03.019

## Anexos.

### Anexo 1. Clasificación de Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación.

NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
<p>1++: Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ERC, o ERC con riesgo muy bajo de sesgo.</p> <p>1+: Meta-análisis bien diseñados, revisiones sistemáticas de ERC, o ERC con riesgo bajo de sesgo.</p> <p>1-: Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ERC, o ERC con alto riesgo de sesgo.</p> <p>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.</p> <p>2+: caso-control o cohortes bien desarrollados con bajo riesgo de factores confundentes, y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.</p> <p>2-: Estudios caso-control o cohorte con alto riesgo de factores confundentes, y riesgo significativo de que la relación no sea causal.</p> <p>3: Estudios no analíticos, por ej: reporte de casos o serie de casos.</p> <p>4: Opinión de expertos.</p>	<p>A: Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ERC en categoría 1++, y directamente aplicable a la población objetivo, o</p> <p>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.</p> <p>B: Cantidad de evidencia que incluya estudios en categoría 2++ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o</p> <p>Evidencia extrapolada de estudios en categoría 1++ o 1+.</p> <p>C: Cantidad de evidencia que incluye estudios en categoría 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados, o</p> <p>Evidencia extrapolada de estudios en categoría 2++.</p> <p>D: Evidencia nivel 3 o 4, o</p> <p>Evidencia extrapolada de estudios 2+</p>