



ARTÍCULO DE REVISIÓN

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL ABORDAJE DE LAS COMPLICACIONES HIPERTENSIVAS ASOCIADAS AL EMBARAZO¹

Clinical practice guidelines for approaching pregnancy-associated hypertensive complications

*Representantes del Grupo Desarrollador de la Guía - Universidad Nacional de Colombia - Alianza CINETS**

Recibido: agosto 20/13 – Aceptado: septiembre 18/13

RESUMEN

Objetivo: realizar recomendaciones para la atención de las complicaciones hipertensivas en el embarazo como parte integral de la “Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo en Colombia”.

Materiales y métodos: el grupo desarrollador de la Guía (GDG) elaboró esta GPC durante 2011-2012 acorde con la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, basándose en la evidencia científica disponible y sumando la participación activa de grupos de pacientes, sociedades científicas y grupos de interés. En particular, la evidencia de esta sección fue adaptada de la GPC “Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy” (National Institute of Care and Health Excellence - NICE - 2010) y actualizada por medio de procedimientos sistemáticos, tanto para la búsqueda y valoración

de la evidencia como para la generación de recomendaciones. El nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fueron expresados por medio del sistema del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Resultados: se presentan las recomendaciones para la atención de las complicaciones hipertensivas en el embarazo. Estas incluyen cambios en la conducta del personal de salud y las instituciones para aumentar la probabilidad de obtener un resultado materno-fetal exitoso en las gestaciones con estas condiciones.

Conclusiones: se presenta una versión resumida de las recomendaciones y evidencia para la atención de las complicaciones hipertensivas en el embarazo, la cual se espera sea adoptada por los profesionales de salud encargados de la atención del embarazo en el país para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a la gestación.

Palabras clave: hipertensión, hipertensión inducida por el embarazo, guías de práctica clínica, práctica clínica basada en la evidencia, Colombia.

1 Esta guía y sus secciones hacen parte de un grupo de 25 GAI basadas en la evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, y que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de Salud y Protección Social y el Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país mediante contrato otorgado a la Universidad Nacional de Colombia en el año 2010.

ABSTRACT

Objective: To provide care recommendations for hypertensive complications during pregnancy as part of the Clinical Practice Guidelines (CPG) for

the prevention, early detection and treatment of pregnancy-associated complications in Colombia.

Materials and Methods: The developer group worked on these CPG during 2011-2012 following the Methodological Guidelines for the development of Comprehensive Care Guidelines under the Colombian General Social Security System. The work was based on the scientific evidence available, and was conducted with the active participation of patient groups, scientific societies and stakeholders. In particular, the evidence for this section was adapted from the CPG on “Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy” (National Institute of Care and Health Excellence - NICE - 2010) and updated using systematic procedures both for the search and assessment of the evidence as well as for developing the recommendations. The level of evidence and the power of the recommendations were expressed using the Scottish Intercollegiate Guidelines Network system (SIGN).

Results: Recommendations for care of hypertensive complications of pregnancy are presented. They include changes in the behavior of healthcare staff and institutions in order to enhance the probability of achieving a successful outcome for the mother and the newborn in pregnancies affected by these conditions.

Conclusions: We present a summarized version of the recommendations and evidence for this section, with the expectation that they are adopted by healthcare practitioners in charge of pregnancy care in Colombia in order to reduce pregnancy-related morbidity and mortality.

Key words: Hypertension, pregnancy induced, clinical practice guidelines, evidence-based practice, prenatal care, Colombia.

INTRODUCCIÓN

En Colombia se estima que el 35% de las muertes maternas están asociadas con trastornos hipertensivos del embarazo, siendo estas complicaciones un problema prioritario de salud pública. La pree-

clampsia –también conocida con otros nombres como toxemia o gestosis, entre otros– es una de las enfermedades de mayor interés entre quienes dedican su tiempo a atender mujeres gestantes. Su alta complejidad y la gran cantidad de interrogantes que aún rondan su fisiopatología y etiopatogenia la han convertido en uno de los tópicos favoritos de la obstetricia. El compromiso materno secundario a esta entidad es muy variable, pero en general su detección temprana y la terminación oportuna de la gestación disminuyen la morbimortalidad materna. Por ser una enfermedad del endotelio, sus manifestaciones pueden presentarse en cualquier órgano o sistema. En efecto, en ausencia de intervenciones, la preeclampsia puede progresar a una disfunción orgánica múltiple en la que sobresale el compromiso renal, hepático y cerebral. Algunas de sus complicaciones más frecuentes se han descrito específicamente; tal es el caso de las convulsiones conocidas como eclampsia, o del llamado síndrome hellp (caracterizado por compromiso hemolítico, hepático y trombocitopénico), situaciones ambas que representan un severo compromiso orgánico y que aumentan de manera dramática la morbimortalidad del binomio madre-hijo.

La hipertensión en el embarazo está definida como la presencia de presión diastólica de 90 mm/Hg o mayor, medida en 2 ocasiones con una diferencia de 4 horas, o una presión diastólica mayor a 110 mm/Hg y una sistólica mayor a 140 mm/Hg en las mismas dos tomas (1). Los trastornos hipertensivos del embarazo ocurren en mujeres con hipertensión crónica preexistente primaria o secundaria, o en mujeres que desarrollan hipertensión durante la segunda mitad del embarazo (2).

Para el propósito de esta guía de atención integral, el GDG adoptó las siguientes definiciones (2):

- Hipertensión crónica es aquella que se presenta antes de la semana 20 de gestación o en la mujer embarazada que se conocía hipertensa previo al embarazo. La etiología de esta puede ser primaria o secundaria.

- Eclampsia es aquel episodio convulsivo en la mujer con preeclampsia. Es cualquier convulsión durante la gestación que no tenga otra explicación satisfactoria, como el antecedente de epilepsia o un evento agudo como hipoglicemia, trauma, etc.
- Síndrome HELLP es una entidad clínica caracterizada por la presencia simultánea de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y conteo plaquetario bajo.
- Hipertensión gestacional es aquella hipertensión nueva que se diagnostica después de la semana 20 de gestación sin proteinuria significativa asociada.
- Preeclampsia es aquella hipertensión nueva que se diagnostica después de la semana 20 de gestación con proteinuria significativa asociada.
- Preeclampsia severa es la preeclampsia con hipertensión severa o con síntomas que indican compromiso de órgano blanco.
- Hipertensión severa es aquella con cifras de presión arterial mayores o iguales a 160/110 mm/Hg
- Hipertensión severa (tensión arterial mayor o igual a 160/110 mm/Hg).
 - cualquiera de las siguientes:
 - Dolor de cabeza severo.
 - Problemas con visión, como visión borrosa o fosfenos.
 - Dolor intenso subcostal o vómito.
 - Papiledema.
 - Clonus ($\geq 3+$).
 - Hipersensibilidad a la palpación hepática.
 - Síndrome HELLP.
 - Trombocitopenia (conteo de plaquetas menor de 150.000/mm³).
 - Elevación de LDH.
 - Enzimas hepáticas anormales (ALT o AST).

Aunque en la literatura mundial existen múltiples definiciones sobre este grupo de trastornos, no hay evidencia que muestre ventajas de usar alguna en particular. El grupo desarrollador de la guía (GDG), a través de una búsqueda sistemática de la literatura, encontró que las definiciones enunciadas anteriormente son avaladas por un importante número de grupos científicos a nivel mundial, así como por la Sociedad Internacional para el Estudio de Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) (3). Es importante aclarar a los usuarios de esta guía, que a pesar de utilizar la proteinuria significativa como un criterio necesario para el diagnóstico de preeclampsia, se sabe que esta enfermedad es un síndrome multisistémico que puede variar ampliamente en sus manifestaciones clínicas y bioquímicas, y es frecuente encontrar la enfermedad aún en ausencia de proteinuria significativa (2).

Se denomina gestante con preeclampsia severa a toda mujer embarazada con diagnóstico de preeclampsia (hipertensión y proteinuria significativa), que presente cualquiera de las siguientes características clínicas:

Esta condición clínica conlleva una gran morbimortalidad materna y perinatal. El manejo clínico adecuado es vital para disminuir la mortalidad de las mujeres afectadas por esta patología y la de sus hijos. Su manejo está relacionado con el tratamiento anticonvulsivante y antihipertensivo, el momento y las condiciones del parto y el manejo de algunas condiciones clínicas especiales, como la eclampsia y el síndrome HELLP.

Por su alta complejidad, y más aún por el riesgo de complicaciones mayores, las pacientes con preeclampsia severa deben ser hospitalizadas y tratadas en unidades especiales denominadas cuidados intermedios, alto riesgo obstétrico o alta dependencia obstétrica. Resulta fundamental que el monitoreo sea mucho más estrecho que el que se ofrece usualmente en una hospitalización en piso.

La disponibilidad de una Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de estas alteraciones del embarazo, parto y el puerperio implica estandarizar para Colombia el cuidado de la mujer gestante, enfatizando la necesidad de la prevención, la detección temprana y el tratamiento oportuno de las alteraciones que afectan la gestación en todos los niveles de atención, buscando reducir la morbimortalidad materna asociada y promoviendo la optimización de la salud

materna y la calidad de la atención médica en todos los niveles de atención obstétrica.

El grupo desarrollador de la Guía (GDG) elaboró esta GPC durante 2011-2012 acorde con la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, basándose en la evidencia científica disponible y sumando la participación activa de grupos de pacientes, sociedades científicas y grupos de interés. En particular, la evidencia de esta sección fue adaptada de la GPC “Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy” (NICE 2010) (4), y actualizada por medio de procedimientos sistemáticos, tanto para la búsqueda y valoración de la evidencia como para la generación de recomendaciones. El nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fueron expresadas por medio del sistema del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). La versión completa de esta GPC (incluida la búsqueda sistemática de información científica y la presentación detallada de la evidencia científica), así como la versión para pacientes y sus anexos, están disponibles para la consulta de los interesados por diferentes medios (físicos y electrónicos) (5, 6). El presente artículo recopila la información más importante de esta sección, muestra la evidencia relacionada para cada tema y presenta las recomendaciones elaboradas por el GDG durante el proceso de desarrollo de esta GPC.

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo que se deben tener en cuenta para la aparición de complicaciones hipertensivas durante el embarazo?

Se recomienda tener en cuenta las siguientes condiciones que han mostrado estar asociadas a la aparición de preeclampsia:

- Factores de riesgo moderado:
 - Primer embarazo.

B

- Edad mayor o igual a 40 años.
- Intervalo intergenésico mayor a 10 años.
- IMC mayor o igual a 35 kg/m² en la primera consulta.
- Embarazo múltiple.
- Antecedente familiar de preeclampsia.
- Factores de alto riesgo:
 - Trastorno hipertensivo en embarazo anterior.
 - Enfermedad renal crónica.
 - Enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípidos.
 - Diabetes tipo 1 y 2.
 - Hipertensión crónica.

B

Una revisión sistemática que incluyó 52 estudios observacionales analíticos (13 estudios prospectivos de cohorte, 25 estudios retrospectivos de cohorte y 14 estudios de casos y controles) evaluó factores de riesgo asociados a preeclampsia y que pudieran ser identificados en el control prenatal. En los estudios de cohorte donde pudieron calcularse riesgos no ajustados agrupados se encontró un riesgo de preeclampsia mayor en mujeres con historia previa de la misma (RR = 7,19; IC 95%: 5,85-8,83), con anticuerpos antifosfolípidos (RR = 9,72; IC 95%: 4,34-21,75), diabetes preexistente (RR = 3,56; IC 95%: 2,54-4,99), embarazo múltiple (RR = 2,93; IC 95%: 2,04-4,21), nuliparidad (RR = 2,91; IC 95%: 1,28-6,61), historia familiar de preeclampsia (RR = 2,90; IC 95%: 1,70-4,93), presión sistólica en el control prenatal mayor a 80 mm/Hg (RR = 1,38; IC 95%: 1,01-1,87), índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 35 kg/m² en primera consulta del embarazo actual (RR = 2,47; IC 95%: 1,66-3,67) o edad materna mayor o igual a 40 años (RR = 1,96; IC 95%: 1,34-2,87). En estudios individuales se encontró que la hipertensión preexistente, enfermedad renal, enfermedad

2++

autoinmune crónica y un intervalo intergenésico de 10 años o mayor aumentan el riesgo, sin claridad respecto a su cuantía (7).

Una revisión sistemática realizada dentro del desarrollo de una GPC encontró que en embarazos antes de la semana 20 los factores que deben ser evaluados en relación con la preeclampsia son: primer embarazo, multiparidad con preeclampsia en cualquier embarazo, periodo intergenésico de 10 años o más, edad mayor o igual a 40 años, IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, historia familiar de preeclampsia, presión arterial diastólica de 80 mm/Hg o mayor en la primera consulta, proteinuria (mayor a 1+ o cuantificación mayor a 300 mg en 24 h), embarazo múltiple y algunas condiciones médicas preexistentes como hipertensión, enfermedad renal, diabetes y síndrome antifosfolípidos (8).

Una revisión sistemática publicada dentro de una evaluación formal de tecnologías sanitarias evaluó diferentes pruebas radiológicas y moleculares para predecir preeclampsia. La revisión incluyó: 11 publicaciones para IMC, 12 para alfa-fetoproteína, cuatro para fibronectina y 63 para Doppler de arteria uterina. De estos estudios, 19 se enfocaron en cualquier muesca unilateral, 22 en muescas bilaterales, 25 en combinaciones de velocidades de flujo, ocho en índice de pulsatilidad y 25 en índice de resistencia. Los resultados de sensibilidad y especificidad estimados fueron los siguientes: para IMC $\geq 34 \text{ kg/m}^2$: sens = 18% (IC 95%: 15-21) y esp = 93% (IC 95%: 87-97), para alfa fetoproteína: sens = 9% (IC 95%: 5-16) y esp = 96% (IC 95%: 94-98), para fibronectina: sens = 65% (IC 95%: 44-83) y esp = 94% (IC 95%: 86-98). Por último, para Doppler de arteria uterina se encontraron los siguientes resultados: para muesca unilateral sens = 63% (IC 95%: 51-74) y esp = 82% (IC 95%: 74-87) y para muesca bilateral sens = 48% (IC 95%: 34-62) y esp = 92% (IC 95%: 87-95) (9).

Una revisión sistemática de 49 estudios observacionales evaluó la relación entre infección materna y preeclampsia. Se encontró que el riesgo de pree-

clampsia se aumentó en mujeres con IVU (RR = 1,57; IC 95%: 1,45-1,70) y con enfermedad periodontal (RR = 1,76; IC 95%: 1,43-2,18). Sin embargo, muchos de estos estudios tuvieron problemas para establecer asociaciones causales (10).

En un estudio de casos y controles que incluyó 125 casos (mujeres con preeclampsia) y 375 controles (mujeres sin preeclampsia), se evaluó la periodontitis como factor de riesgo de preeclampsia. Se estimó, después de ajustar los resultados por variables de confusión, un OR de 1,94 (IC 95%: 1,37-2,77) (11).

La guía de práctica clínica de NICE adaptada por el GDG para esta sección, halló similares factores de riesgo y evidencia a la encontrada en esta evaluación. Las revisiones sistemáticas encontradas reportan que los estudios incluidos presentan alto riesgo de sesgo y algunos no permiten establecer relaciones causales entre los factores evaluados y la presentación de preeclampsia. Nuevos factores como infecciones en el embarazo no cuentan con evidencia de calidad debido a la pobre calidad metodológica mencionada.

2. ¿Qué intervenciones están recomendadas para la reducción de la incidencia de preeclampsia?

Se recomienda la administración oral de 75 a 100 mg de aspirina todos los días a partir de la semana 12 de gestación y hasta el día del parto a las mujeres con alto riesgo de preeclampsia.

Las mujeres con alto riesgo son aquellas que presentan alguna de las siguientes características:

- Antecedente de trastorno hipertensivo del embarazo en embarazos previos.
- Enfermedad renal crónica.

2++

Ia

2-

2-

A

<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome anti-fosfolípido. • Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 • Hipertensión crónica. 	A	<p>Una revisión sistemática de ECC evaluó la efectividad y seguridad de agentes antiplaquetarios para disminuir el riesgo de preeclampsia en mujeres con riesgo y sin riesgo de desarrollar esta condición. Se incluyeron 59 estudios que comprendían 37.560 mujeres. La preeclampsia fue evaluada en 43 estudios (n = 32.590) y el análisis mostró que los agentes antiplaquetarios están asociados con una reducción en el riesgo (RR = 0,83; IC 95%: 0,77-0,89). Asimismo, se encontró una reducción significativa en el riesgo de preeclampsia en mujeres con riesgo alto y moderado (riesgo moderado: RR = 0,86; IC 95%: 0,79-0,95; alto riesgo: RR = 0,75; IC 95%: 0,66-0,85). Se encontró que no existe algún subgrupo particular en mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia que tenga beneficios diferenciales del uso de la aspirina en relación con los otros subgrupos (12).</p>	1++
<p>Se recomienda la administración oral de 75 a 100 mg de aspirina todos los días a partir de la semana 12 de gestación y hasta el día del parto a las mujeres con dos o más factores de riesgo moderado para preeclampsia. Los factores que indican un riesgo moderado para preeclampsia son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primer embarazo. • Edad de 40 años o más. • Intervalo intergenésico mayor a 10 años. • Índice de masa corporal mayor o igual a 35 kg/m² en la primera visita. • Antecedentes familiares de preeclampsia. • Embarazo múltiple. 	A	<p>Una revisión de seis ECC que incluyeron 310 mujeres evaluó la efectividad de donantes de óxido nítrico para prevención de preeclampsia. No se encontró efecto significativo de los donantes de óxido nítrico para disminución del riesgo de preeclampsia (RR = 0,83; IC 95%: 1,43-2,18) (13).</p>	1+
<p>Se recomienda la ingesta de calcio en dosis de 1200 mg por día a todas las mujeres embarazadas a partir de la semana 14 de gestación.</p>	A	<p>Una revisión sistemática que incluyó dos ECC con 296 mujeres en total evaluó los efectos de la progesterona para disminuir el riesgo de preeclampsia. Se encontró que no existe evidencia de alta calidad que muestre que el uso de progesterona prevenga trastornos hipertensivos del embarazo (RR = 0,21; IC 95%: 0,03-1,77) (14).</p>	1+
<p>No se recomienda el consumo de los siguientes suplementos cuando se utilizan únicamente con el objetivo de prevenir hipertensión durante el embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Magnesio. • Ácido fólico. • Vitaminas C y E. • Aceites de pescado o aceites de algas. • Ajo. • Licopeno. • Coenzima Q10. 	A	<p>Una revisión sistemática de cinco ECC incluyó 1.836 mujeres para determinar la asociación de diuréticos en la prevención de preeclampsia. El desenlace principal fue la aparición de preeclampsia acorde con la definición de Gifford para mujeres normotensas y para mujeres hipertensas se definió como la aparición de proteinuria de novo posterior a la semana 20 de embarazo. No se encontró asociación entre los diuréticos y la incidencia de preeclampsia (RR = 0,68; IC 95%: 0,45-1,03), pero se encontró un incremento de efectos secundarios en el grupo de diuréticos (RR = 8,7; IC</p>	1+
<ul style="list-style-type: none"> • Vitamina D. 	C		
<p>No se recomienda el uso de ninguno de los siguientes medicamentos como prevención de hipertensión durante el embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Donantes de óxido nítrico. • Progesterona. • Diuréticos. • Heparinas de bajo peso molecular. 	A		

95%: 1,19-63,6), principalmente náuseas, vómito y prurito (15).

Un ECC que incluyó 80 mujeres encontró una reducción de la preeclampsia y sus secuelas en un grupo de mujeres con trombofilia + un genotipo específico, en relación con el efecto de heparinas de bajo peso molecular y la recurrencia de preeclampsia (RR = 0,26; IC 95%: 0,08-0,61) (16).

Una revisión sistemática que incluyó 12 ECC con 15.206 mujeres evaluó la efectividad del calcio en la reducción del riesgo de preeclampsia. Se encontró una disminución considerable del riesgo en todas las mujeres que recibieron calcio (RR = 0,48; IC 95%: 0,33-0,69). La reducción del riesgo se encontró tanto en mujeres con bajo riesgo (RR = 0,68; IC 95%: 0,49-0,94) como en aquellas con alto riesgo de preeclampsia (RR = 0,22; IC 95%: 0,12-0,42) (17).

No existe evidencia con relación con la efectividad del magnesio para la prevención de preeclampsia.

Una revisión de 10 ECC que incluyó 6.533 mujeres encontró que el uso de antioxidantes no reduce el riesgo de preeclampsia o sus complicaciones (RR = 0,73; IC 95%: 0,51-1,06). El análisis de subgrupos no mostró beneficios aún en el grupo de mujeres de alto riesgo (18).

Una cohorte que incluyó 2.951 mujeres encontró un posible beneficio de la reducción del riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo con ácido fólico cuando este se administró en conjunto con multivitamínicos (RR = 0,37; IC 95%: 0,18-0,75).

No se encontró disminución del riesgo cuando el ácido fólico fue administrado aisladamente (RR = 0,46; IC 95%: 0,16-1,31) (19).

Una revisión de seis estudios que incluyó 2.755 mujeres encontró que los aceites marinos (aceites de pescado o de algas) no tuvieron efecto para la reducción del riesgo de preeclampsia (RR = 0,86; IC 95%: 0,59-1,27) (20).

Una revisión sistemática identificó un único estudio referente al uso de ajo y la presentación de la preeclampsia, el cual incluyó 100 mujeres y encon-

tró evidencia limitada para la prevención de preeclampsia (RR = 0,78; IC 95%: 0,31-1,93) (21).

1- Una revisión sistemática de dos ECC que incluyó 106 mujeres encontró que la efectividad del reposo para la prevención de preeclampsia es baja (RR = 0,05; IC 95%: 0,00-0,83) (22).

1+ No hay evidencia que identifique la relación del reposo en cama con la reducción del riesgo de preeclampsia.

1+ Una revisión sistemática con dos ECC que incluyó 45 mujeres encontró que no existen efectos significativos del ejercicio en la reducción de preeclampsia (RR = 0,31; IC 95%: 0,01-7,09) (23). No se identificó evidencia que muestre que el control de peso durante el embarazo reduzca la incidencia de preeclampsia.

2+ Una revisión sistemática de cinco estudios observacionales evaluó el efecto de trabajar horas adicionales y la actividad física en la incidencia de preeclampsia. Los resultados son divergentes entre los estudios y no fue posible la realización de un análisis agrupado. Tampoco fue posible determinar efectos significativos de manera consistente (24).

1- Un ECC que incluyó 24 mujeres evaluó la efectividad del licopeno en la prevención de preeclampsia. Se encontró que el suplemento con licopeno no disminuyó la incidencia de esta condición en mujeres con alto riesgo de padecerla. Sin embargo, este fármaco parece ayudar a reducir la incidencia de restricción de crecimiento intrauterino (25).

1++ Otro ECC con 159 mujeres determinó la efectividad del licopeno en la prevención de preeclampsia. La incidencia de la enfermedad fue 18,18% en gestantes con licopeno y 18,29% en aquellas con placebo, siendo esta diferencia no significativa. La edad gestacional en la que se desarrolló la preeclampsia tampoco resultó diferente. Se encontró una diferencia en la incidencia de parto pretérmino en mujeres con licopeno (10,39% frente a 1,22%, valor p = 0,02). Finalmente, no se encontraron diferencias en relación con el promedio de peso, pero hubo mayor incidencia de niños con bajo peso (< 2,0 kg) en el grupo de gestantes que recibió

licopeno (22,08% frente a 9,76% en el grupo placebo; $p = 0,05$) (26).

Una revisión sistemática que incluyó nueve ECC con 9833 mujeres determinó la relación entre el suplemento de vitaminas C y E combinadas para la prevención de preeclampsia. El modelo de efectos aleatorios no mostró diferencias estadísticas entre el grupo de vitaminas C y E contra el placebo (RR = 0,98; IC 95%: 0,87-1,10) (27).

Una revisión sistemática que incluyó nueve ensayos clínicos controlados evaluó el papel del ácido acetilsalicílico (ASA) en mujeres con riesgo incrementado de preeclampsia, acorde con los resultados del Doppler anormal de arterias uterinas. Se encontró que el inicio de ASA antes de la semana 16 (RR = 0,48; IC 95%: 0,33-0,68), el inicio de ASA entre las semanas 17 a 19 (RR = 0,55; IC 95%: 0,17-1,76), así como el inicio de ASA después de la semana 20 (RR = 0,82; IC 95%: 0,62-1,09) mostraron ser benéficos para la prevención de la preeclampsia. Iniciar ASA previo a la semana 16 también se relacionó con una reducción significativa de la incidencia de preeclampsia severa (RR = 0,10; IC 95%: 0,01-0,74), de hipertensión gestacional (RR = 0,31; IC 95%: 0,13-0,78) y de restricción del crecimiento intrauterino (RR = 0,51; IC 95%: 0,28-0,92) (28).

Una revisión sistemática que incluyó 27 ECC evaluó el ASA en la prevención de preeclampsia y de restricción del crecimiento intrauterino en el embarazo temprano. Se encontró asociación entre el inicio de ASA antes de la semana 16 y preeclampsia (RR = 0,47; IC 95%: 0,34-0,65), así como restricción del crecimiento intrauterino (RR = 0,44; IC 95%: 0,30-0,65). Para inicio de ASA después de la semana 16 y riesgo de preeclampsia (RR = 0,81; IC 95%: 0,63-1,03) o riesgo de restricción del crecimiento intrauterino (RR = 0,98; IC 95%: 0,87-1,07) no se encontró asociación significativa (29).

Un estudio de cohortes que incluyó 18.551 mujeres evaluó la relación del uso de multivitamínicos y la reducción del riesgo de preeclampsia en mujeres

con peso normal en Dinamarca. Sin embargo, este estudio no tuvo criterios claros para determinar el efecto de los multivitamínicos. A pesar del tamaño de muestra el estudio no pudo ser incluido para generar recomendaciones en nuestra guía debido a los múltiples factores de confusión que pueden no estar corregidos en el análisis reportado, siendo el principal la exposición no claramente definida (30).

Una revisión sistemática de nueve ECC que incluyó 19.810 mujeres evaluó si los suplementos de vitaminas C y E durante el embarazo previenen la aparición de preeclampsia y otros efectos adversos en la madre y el niño. Para el desenlace principal (preeclampsia) no existieron diferencias entre mujeres que recibían vitaminas C y E frente a las mujeres que recibieron placebo (RR = 1; IC 95%: 0,92-1,09; heterogeneidad $I^2 = 13\%$). Tampoco se encontró una reducción en la incidencia de la enfermedad en pacientes con diferentes niveles de riesgo para desarrollo de preeclampsia (31).

Una revisión sistemática actualizada de 13 ECC que incluyó 15.739 mujeres encontró una reducción del riesgo de preeclampsia (RR = 0,45; IC 95%: 0,31-0,65) con la administración de suplemento de calcio. Esta reducción fue mayor en mujeres con alto riesgo de preeclampsia (RR = 0,22; IC 95%: 0,12-0,42) y en aquellas con una línea de base poblacional de bajo consumo de calcio (8 ECC, 10.678 mujeres, RR = 0,36; IC 95%: 0,2-0,65) (32).

Una revisión sistemática que incluyó 10 ECC determinó el papel del calcio durante el embarazo en la prevención de preeclampsia en países en vía de desarrollo. Encontró que el uso de calcio como suplemento está asociado con una reducción en el riesgo de hipertensión gestacional (RR = 0,55; IC 95%: 0,36-0,85), preeclampsia (RR = 0,41; IC 95%: 0,24-0,69), mortalidad neonatal (RR = 0,80; IC 95%: 0,70-0,91) y nacimiento pretérmino (RR = 0,70; IC 95%: 0,56-0,88) en países en desarrollo (33).

Un estudio de cohortes en Noruega con 23.423 mujeres evaluó la vitamina D como suplemento para la reducción del riesgo de preeclampsia en

1+

1+

1+

2-

1++

1++

1+

2+

mujeres nulíparas. Se estimó un OR de 0,76 (IC 95%: 0,6-0,95) para la presencia de esta condición cuando se compararon mujeres con un total de 15-20 mcg/dL de consumo diario de vitamina D, comparada con mujeres que tomaron menos de 5 mcg/dL de vitamina D al día (34).

Un estudio de cohortes evaluó la ingesta de vitaminas C y E y la reducción del riesgo de preeclampsia. Solo se encontró una correlación entre la disminución de la tendencia en la incidencia de entidad con el aumento en la tendencia del consumo de vitamina C. Con ingestas de 130-170 mg/día no hubo cambios en el riesgo de preeclampsia (OR = 1,21; IC 95%: 0,83-1,75).

Un ECC en 54 pacientes evaluó bajas dosis de aspirina durante fertilización *in vitro* y trastornos hipertensivos del embarazo. El estudio es de muy baja calidad metodológica, por lo que las conclusiones son difíciles de interpretar (35).

Un ECC en 4.814 mujeres evaluó los efectos de antioxidantes en la disminución de la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo. El estudio no encontró diferencias significativas en los desenlaces evaluados, siendo la morbilidad en el grupo de tratamiento de 3,55% frente a 4,18% en el grupo control ($p > 0,05$) (36).

Un ECC en 16 centros hospitalarios que incluyó 10.154 mujeres evaluó si las vitaminas C y E previenen complicaciones asociadas con hipertensión en el embarazo. No existieron diferencias significativas en relación con la incidencia de preeclampsia entre las mujeres con el tratamiento y aquellas en el grupo placebo (RR = 1,07; IC 95%: 0,91-1,25) (37).

Un ECC que incluyó 235 mujeres evaluó si la coenzima Q10 durante el embarazo reduce el riesgo de preeclampsia. Se encontró que el suplemento de coenzima Q10 disminuyó la incidencia de preeclampsia (RR = 0,56; IC 95%: 0,33-0,96). Sin embargo, el GDG advierte que es importante tener en cuenta algunas fuentes de sesgo, como la toma simultánea de otras posibles medidas que previenen la aparición de preeclampsia (38).

2+

La GPC del NICE adaptada para esta sección encontró evidencia suficiente para recomendar el uso de aspirina en mujeres con riesgo de preeclampsia. La dosis sugerida es de 75 mg/día, siendo esto acorde con los resultados del estudio de evaluación económica incluidos en dicha GPC (2). La nueva evidencia encontrada por el GDG refuerza esta recomendación. Por tanto, el GDG decidió no modificar la recomendación proveniente en esta GPC, y aclaró que en Colombia la presentación de 75 mg de ASA no existe, estando la presentación de 100 mg incluida en el plan de beneficios.

1-

Por otra parte, la GPC de NICE adaptada para esta sección no encontró evidencia referente a donadores de óxido nítrico, progesterona, diuréticos y heparinas de bajo peso molecular para su uso en prevención de preeclampsia (2). La nueva evidencia encontrada por el GDG refuerza esta recomendación. Con relación a suplementos de la dieta, la GPC adaptada no recomendó el uso de calcio debido a que su efectividad fue descrita en poblaciones con baja ingesta de calcio en la dieta de forma endémica, situación que no se presenta en el país en que se desarrolló dicha GPC. La nueva evidencia incluida es contundente acerca de la efectividad del calcio en países desarrollados y en aquellos en vía de desarrollo como el nuestro, y sobre toda en población con riesgo para preeclampsia. Teniendo en cuenta lo anterior, el GDG y el consenso de expertos consideró indispensable incluir como una recomendación importante para Colombia la suplementación con calcio. Esta suplementación debe ser de 1200 mg de carbonato de calcio desde la semana 14 y hasta finalizar el embarazo.

1-

1++

1+

Sobre otros suplementos en la dieta, la GPC de NICE adaptada para esta sección no recomienda el consumo de magnesio, ácido fólico, antioxidantes (vitaminas C y E), aceites marinos ni ajo. El GDG, como producto de la nueva búsqueda de literatura, refuerza estas recomendaciones y agrega a esta lista la vitamina D y la coenzima Q10.

3. ¿Cuáles son las recomendaciones para la adecuada medición de la proteinuria en el diagnóstico de preeclampsia?

Se recomienda la medición de la proteinuria con tiras reactivas de lectura automatizada o usando la relación proteinuria-creatinuria en una muestra aislada en mujeres embarazadas con cifras tensionales mayores a 140/90 mm/Hg.	B
Si se utilizan tiras reactivas de lectura automatizada para la detección de proteinuria significativa, y se obtiene un resultado de 1+ o mayor, se recomienda la confirmación de proteinuria significativa con la estimación de la relación proteinuria-creatinuria en muestra aislada, o con la recolección de orina en 24 horas.	B
La proteinuria significativa se confirma si el valor de la relación proteinuria-creatinuria en muestra aislada es mayor de 30 mg/mmol, o si el resultado de proteína en orina recolectada en 24 horas es mayor a 300 mg.	B
Si se utiliza recolección de orina en 24 horas como método diagnóstico de proteinuria significativa debe existir un protocolo establecido que asegure que la muestra sí es de 24 horas en el lugar donde se realiza la prueba.	A

Una revisión sistemática investigó el valor del punto de corte de las tiras reactivas para uroanálisis (parcial de orina) tanto por lectura visual como automatizada. Se incluyeron siete estudios de pruebas diagnósticas con 1.841 mujeres. El estándar de referencia en todos los estudios fue la recolección de proteínas en orina de 24 horas, siendo 300 mg la referencia para proteinuria significativa. Se encontró que con un punto de corte de 1+, la sensibilidad y especificidad en la predicción de proteinuria de 300 mg/24 horas fueron, 55% (IC 95%: 37-72) y 84% (IC 95%: 57-95), respectivamente, para la lectura visual y de 82 y 81% para la lectura automatizada (39).

Un estudio diagnóstico de naturaleza prospectiva comparó la lectura visual de proteína y microalbuminuria con tiras reactivas frente al uso de un sistema de lectura automática. La lectura visual obtuvo una sensibilidad de 51% (IC 95%: 39-63) y una especificidad de 78% (IC 95%: 76-90). La lectura automatizada obtuvo una sensibilidad de 82% (IC 95%: 71-90) y una especificidad de 81% (IC 95%: 71-88) (40).	Ib, II
Un estudio prospectivo realizado en Tailandia que incluyó 164 mujeres embarazadas con diagnóstico de algún trastorno hipertensivo en el embarazo comparó la exactitud diagnóstica de la proteinuria detectada en una recolección de orina de cuatro horas con la recolectada durante 24 horas. La sensibilidad estimada fue de 81% con especificidad de 88% (no se reportaron intervalos de confianza) (41).	II
Un estudio en 29 mujeres comparó el valor diagnóstico de la proteína medida en una recolección de orina de 12 horas frente a la recolectada en 24 horas. Este estudio encontró una alta sensibilidad (96%) y especificidad (100%). Sin embargo, el escaso número de pacientes incluidos hace que no se puedan sacar conclusiones sobre estos resultados (42).	III
Un estudio prospectivo de evaluación de pruebas diagnósticas que incluyó 171 mujeres encontró que las tiras reactivas de lectura visual para microalbuminuria obtuvieron una sensibilidad de 49% (IC 95%: 38-61) con especificidad de 83% (IC 95%: 74-90) comparadas con la recolección de orina en 24 horas (43).	Ib
Cinco estudios de evaluación de pruebas diagnósticas evaluaron la exactitud diagnóstica de la relación proteinuria-creatinuria, comparada con la proteína evaluada en orina recolectada en 24 horas para la detección de proteinuria significativa en mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo. La sensibilidad y especificidad fueron respectivamente: 80 y 74% en el estudio de Al <i>et al.</i> (44), 66 y 95% en el estudio de Dwyer <i>et al.</i> (45), 98 y 99% en el estudio de Leanos-Miranda <i>et al.</i> (46), 94 y 80% en el estudio de Ramos <i>et al.</i> (47) y 86,8 y 77,6% en el estudio de Wheeler <i>et al.</i> (48).	II

Ia

De acuerdo con la nueva evidencia y aquella identificada en la GPC de NICE adaptada para esta sección, el GDG concluyó que las tiras reactivas de lectura automatizada tienen una baja exactitud diagnóstica, principalmente debido a una baja sensibilidad (2). Por tal razón el GDG no recomienda su uso. Por el contrario, el uso de un dispositivo de lectura automática mejora la sensibilidad de esta prueba, obteniéndose valores de hasta 82 y 81% en la sensibilidad y especificidad respectivamente, para la detección de proteinuria significativa.

Por otra parte, la relación proteinuria-creatinuria con un punto de corte de 30 mg/mmol mostró un rendimiento diagnóstico similar al de la lectura automatizada de tiras reactivas, pero muchos de estos estudios no mostraron evidencia de que la muestra fuese completa. Un estudio que contó con muestras completas encontró una alta exactitud con la predicción de proteinuria en muestras recolectadas en 24 horas, con un punto de corte de 30 mg/mmol.

En atención a lo anterior, el GDG y el consenso de expertos consideró que la evaluación de proteinuria significativa con lectura automatizada de tiras reactivas es una buena prueba de tamizaje en pacientes con riesgo de sufrir preeclampsia y que esta debe ser comprobada con la evaluación de proteinuria en orina recolectada en 24 horas o con la relación de proteinuria-creatinuria en muestra aislada. Si a las pacientes se les diagnostica hipertensión, la evaluación de la proteinuria significativa es obligatoria de forma inmediata y el esquema anterior puede ser utilizado.

4. ¿Están recomendadas las pruebas serológicas de tirosin kinasa-1 FMS-like soluble (sFlt-1), factor de crecimiento placentario (PlGF), factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF), endoglina soluble (EGs) y serpina para la predicción de preeclampsia?

No se recomienda el uso rutinario de las siguientes pruebas serológicas: factor de crecimiento placentario (PlGF), inhibina A (IA), tirosine kinasa-1 FMS-like soluble (sFlt-1), factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF), endoglina soluble (EGs) y serpina como pruebas predictoras de preeclampsia.

B

Un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas realizado en 704 pacientes con preeclampsia previa o hipertensión arterial crónica conocida midió el PlGF, la inhibina A (IA) y sFlt-1 entre las semanas 12 y 19. Los resultados mostraron que a pesar de que la IA y otros factores obtenidos entre las semanas 12 y 19 están asociados a preeclampsia antes de la semana 37 ($p < 0,001$), la sensibilidad (rango entre 39 y 52%) y los valores predictivos positivos resultantes son muy bajos (rango entre 3,4 y 4,5%), por lo que no podría utilizarse como pruebas de tamizaje en mujeres con preeclampsia previa o hipertensión arterial crónica (49).

1b

Una revisión sistemática publicada en el 2011, evaluó la sFlt-1 en el primer trimestre del embarazo. Se encontró que los niveles de sFlt-1 medidos en el primer trimestre se asociaron a mujeres que desarrollaron trastornos hipertensivos del embarazo ($p < 0,05$). Sin embargo, los estudios encontrados tienen mucha heterogeneidad respecto a la medición y los desenlaces, así como problemas metodológicos de consideración (50).

2-

Un estudio de casos y controles anidado en un ensayo clínico controlado comparó 72 mujeres con preeclampsia antes de la semana 37 con 120 mujeres con preeclampsia en edades de gestacionales mayores a 37 semanas, 120 mujeres con hipertensión gestacional, 120 mujeres normotensas quienes tuvieron niños pequeños para edad gestacional y 120 mujeres normotensas con hijos sanos. Se determinaron los niveles de endoglina soluble (EGs). Se encontró que en mujeres con preeclampsia la EGs se incrementó 2 o 3 meses antes de la aparición

2+

de la enfermedad. Después de la aparición de la preeclampsia, los niveles séricos en mujeres con preeclampsia pretérmino fueron de 42,4 ng/mL, comparados con 9,8 ng/mL en controles ($p < 0,001$). Los niveles séricos promedio en mujeres con preeclampsia a término fueron 31 ng/mL comparados con 13,3 ng/mL en controles ($p < 0,001$). Comenzando la semana 17 hasta la 20, los niveles de EGs fueron significativamente mayores en mujeres con preeclampsia pretérmino que en los controles, y entre las semanas 25 a 28 fueron mayores en mujeres con preeclampsia a término que en los controles (51).

Un segundo estudio de casos y controles anidado en una cohorte, que tuvo como fuente de pacientes el mismo ensayo clínico controlado del anterior, comparó mujeres con preeclampsia con mujeres sanas acorde con la edad gestacional con el fin de evaluar los niveles de PlGF entre las semanas 8 y 20 de gestación. Se encontró que los niveles de PlGF de los controles se incrementaron durante los dos primeros trimestres. Entre los casos, los niveles previos a la enfermedad fueron similares a los de los controles, pero se redujeron significativamente comenzando las semanas 25 a 28. Después del diagnóstico clínico de la enfermedad, el promedio urinario de PlGF en mujeres con preeclampsia fue de 32 pg/mL comparado con 234 pg/mL en mujeres sin preeclampsia ($p < 0,001$). El OR ajustado de riesgo de preeclampsia de aparición antes de la semana 37 fue de 22,5 (IC 95%: 7,4-67,8) para las muestras obtenidas entre las semanas 21 y 32, cuyo valor estuvo en el cuartil más bajo de los niveles de PlGF de los controles (menor de 118 pg/mL) (52).

Un último estudio fue realizado en la misma cohorte de mujeres que entraron en el ensayo clínico antes mencionado, con el objetivo de medir niveles de sFlt-1, PlGF libre y VEGF en mujeres sanas frente a mujeres que desarrollaron preeclampsia. Se encontró que durante los últimos dos meses del

embarazo en controles normotensos los niveles de sFlt-1 se incrementaron y los niveles de PlGF disminuyeron. Los cambios ocurrieron más temprano en la gestación y fueron mayores en las mujeres quienes desarrollaron preeclampsia. Para el sFlt-1, estos cambios se desarrollaron al menos cinco semanas antes que en las mujeres que no tuvieron preeclampsia. En el momento del diagnóstico de la enfermedad, el nivel promedio de sFlt-1 fue de 4382 pg/mL, comparado con 1643 pg/mL en controles con similar edad gestacional ($p < 0,001$). Los niveles de PlGF fueron significativamente menores en mujeres con preeclampsia que en los controles a las semanas 13 a 16 (90 pg/mL frente a 142 pg/mL, $p = 0,01$), con una mayor diferencia en las semanas previas a la aparición de la PE (53).

Una cohorte evaluó en 668 mujeres con embarazos únicos entre las semanas 10 y 15 de gestación, fragmentos de activación del complemento (Bb, C3a y sC5b-9) y factores relacionados con angiogénesis (PlGF, sFlt-1 y EGs). Se encontró que durante el embarazo temprano se incrementaron las concentraciones de factor de activación del complemento Bb y disminuyeron las concentraciones de PlGF en mujeres que después desarrollaron preeclampsia ($p < 0,001$), en comparación con las que no la desarrollaron (54).

De acuerdo con la evidencia encontrada, el GDG y el grupo de expertos concluyó que existe evidencia de calidad intermedia que reporta que diferentes pruebas serológicas centradas en niveles de factores asociados con angiogénesis resultan anormales en mujeres que después desarrollarán manifestaciones clínicas de la enfermedad. Sin embargo, esta evidencia no es suficiente para realizar una recomendación a nivel nacional para su uso rutinario. La utilización de estas pruebas se deja a criterio de especialistas en el manejo de trastornos hipertensivos del embarazo y podrían resultar útiles solo en situaciones clínicas individuales.

2+

2+

2+

5. ¿Está recomendado el uso del Doppler en la predicción de preeclampsia en primer y segundo trimestre de la gestación?

No se recomienda el uso rutinario del Doppler de arteria uterina durante la gestación como predictor de preeclampsia.	B
---	---

Una revisión sistemática de 13 ECC con 8633 mujeres evaluó la utilidad del Doppler de arteria umbilical para la evaluación fetal en mujeres con embarazos de alto riesgo. El riesgo no fue estandarizado en todos los ECC. Se encontró una asociación con la reducción de la mortalidad perinatal (OR = 0,67; IC 95%: 0,47-0,97) y con recién nacidos con Apgar bajo a los 5 minutos (OR = 0,89; IC 95%: 0,74-0,97). Asimismo, estas gestantes tuvieron menor probabilidad de ser admitidas antenatalmente (OR = 0,56; IC 95%: 0,43-0,72) y de requerir cesárea de urgencia (OR = 0,85; IC 95%: 0,74-0,97) (55).

Un ECC realizado en Canadá evaluó la utilidad del Doppler de arteria umbilical para la detección de embarazos de alto riesgo. Se encontró que en mujeres con embarazos de alto riesgo monitorizadas con Doppler de arteria umbilical aumentó la probabilidad de tener un reporte clasificado como anormal (RR = 2,53; IC 95%: 1,43-4,81), pero disminuyó la probabilidad de cesárea (RR = 0,53; IC 95%: 0,35-0,81) (56).

Un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas en 56 mujeres con preeclampsia previa encontró que el Doppler de arteria uterina a las 24 semanas de gestación tuvo una sensibilidad y especificidad del 100 y 60%, respectivamente para predecir preeclampsia cuando se usó índice de resistencia, así como una sensibilidad y especificidad del 100 y 66% cuando se utilizaron muescas unilaterales o bilaterales en mujeres con historia de preeclampsia previa (57).

Un estudio prospectivo de evaluación de pruebas diagnósticas en 54 mujeres con enfermedad renal conocida mostró que el Doppler de arteria uterina

entre las semanas 19-24 de gestación tuvo una sensibilidad de 50% y especificidad de 75% cuando se utilizó el índice de resistencia (58). II

Tres estudios de evaluación de pruebas diagnósticas mostraron que el Doppler de arteria uterina entre las semanas 22 a 24 de gestación tuvo una sensibilidad del 78-97% y una especificidad del 42-71% para predicción de preeclampsia en mujeres con diferentes factores de riesgo, pero estos factores no fueron homogéneos en los estudios (59-61). II

Un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas en 70 mujeres evaluó el Doppler de arteria uterina como predictor de desenlaces obstétricos adversos en mujeres con embarazos de alto riesgo. Se encontró una sensibilidad de 72% y una especificidad de 73% para la predicción de preeclampsia (62). III

Una revisión sistemática evaluó siete biomarcadores junto con el Doppler de arteria uterina en el primer trimestre de embarazo, para la predicción de preeclampsia. Se buscaron estudios con evaluación de Doppler de arterias uterinas y marcadores séricos individualmente o combinados, con marcadores séricos. Los marcadores fueron: ADAM12, f-hCG, inhibin A, activin A, PP13, PlGF y PAPP-A. Se encontró asociación significativa de bajos niveles de PP13, PlGF y PAPP-A y elevación de Inhibina A. La revisión mostró que existen pocos estudios con alto nivel de evidencia o con resultados confiables (63).

Una revisión sistemática de ECC que incluyó 14.185 mujeres evaluó la utilidad del Doppler de arteria uterina y fetal en embarazos de bajo riesgo. Se encontró que la calidad de los estudios encontrados por la revisión fue baja, y que estos mostraron que el Doppler umbilical y fetal en mujeres de bajo riesgo no mejoró los desenlaces de la madre o el hijo (64).

A pesar de que la guía NICE adaptada para esta sección considera que el uso del Doppler de arteria umbilical tiene beneficios en mujeres con embarazos de alto riesgo (2), el GDG en conjunto con los expertos consideró que la utilidad de esta prueba diagnóstica para predicción de preeclampsia en

II
III
III
I+
I+
II
II

mujeres con alto o bajo riesgo no resulta muy clara, y dadas las condiciones de nuestro país no es posible recomendarla como prueba de uso rutinario.

En relación con el uso del Doppler de arteria uterina, la GPC de NICE adaptada para esta sección muestra que el valor predictivo de preeclampsia en mujeres con alto riesgo no es claro y que los estudios existentes son de baja calidad (2), recomendación acogida plenamente por el GDG. Por otro lado, la nueva evidencia encontrada es más contundente al mostrar que su uso en mujeres de bajo riesgo tampoco puede ser recomendado. Es importante aclarar que a pesar de lo descrito sobre la evidencia el uso de estas pruebas diagnósticas puede ser útil en escenarios clínicos particulares y, por tanto, la decisión de usarlas debe ser tomada por especialistas en esta patología. Es importante recordar que la predicción de preeclampsia con el uso del Doppler es un tema en pleno desarrollo y, por tanto, existe la posibilidad de que la prueba demuestre su utilidad en estudios posteriores.

6. ¿Con qué pruebas diagnósticas debe realizarse el seguimiento de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia?

En mujeres con preeclampsia no severa se recomienda monitorizar al menos dos veces por semana con función renal, deshidrogenasa láctica (LDH), electrolitos, conteo completo de células sanguíneas, transaminasas y bilirrubinas.	B
En mujeres con preeclampsia no severa no se recomienda repetir cuantificación de proteinuria.	A
Se recomienda medir la presión arterial en las pacientes con preeclampsia tantas veces como sea necesario para asegurar un adecuado control de la misma. En todo caso, el número de mediciones no debe ser inferior a 6 en 24 horas en pacientes con preeclampsia no severa.	D

Una revisión sistemática que encontró 16 estudios de evaluación de pruebas diagnósticas e incluyó 6479 mujeres mostró que la medición de proteinuria es un pobre predictor de complicaciones maternas o fetales en mujeres con preeclampsia ya diagnosticada. Los LR positivos oscilaron entre 1,0 y 2,0 unidades, lo cual es considerado como de pobre valor predictivo (65).

Una revisión sistemática de 41 estudios y 3913 mujeres con preeclampsia evaluó la efectividad del ácido úrico sérico en la predicción de desenlaces maternos o neonatales adversos. Los LR resultantes del análisis mostraron que el ácido úrico sérico es un predictor débil de eclampsia (LR+ = 2,1; IC 95%: 1,4-3,5 y LR- = 0,38; IC 95%: 0,18-0,81) y de hipertensión severa (LR+ = 1,7; IC 95%: 1,3-2,2 y LR- = 0,49; IC 95%: 0,38-0,34). Uno de los estudios incluidos evaluó la predicción del síndrome HELLP y no encontró LR estadísticamente significativos (LR+ = 1,6; IC 95%: 0,73-3,3 y LR- = 0,90; IC 95%: 0,81-1,0) (66).

Un estudio observacional retrospectivo que incluyó 111 mujeres con preeclampsia evaluó factores asociados con complicaciones maternas y fetales en mujeres con esta condición. De las mujeres incluidas, 70 tenían preeclampsia no severa y 41 tenían preeclampsia severa. Factores como la creatinina, el ácido úrico y la albúmina sérica no mostraron resultados estadísticamente significativos en relación con los desenlaces maternos. Ninguno de los nueve factores (creatinina, ácido úrico, albúmina, hemoglobina, plaquetas, alanino amino transferasa (ALT), excreción de albúmina, presión sanguínea sistólica o diastólica) estuvieron asociados con bajo peso al nacer (67).

Una cohorte que incluyó 737 mujeres encontró asociación entre un conteo plaquetario menor a 100.000 células/mm³ (53 de 735 mujeres; p = 0,001), transaminasas elevadas (352 de 737 mujeres; p < 0,001) y creatinina mayor a 110 mmol/L (18 de 734; p < 0,001) con desenlaces adversos maternos serios, pero no encontró relación con desenlaces perinatales (68).

Ib

III

2+

2+

Una revisión sistemática de evaluación de pruebas diagnósticas que incluyó 13 estudios primarios que comprendían 3497 mujeres evaluó la exactitud de las pruebas de función hepática para predecir complicaciones en mujeres con preeclampsia. Encontró que la presencia de enzimas hepáticas alteradas se asoció con la presencia de complicaciones maternas o fetales, pero su normalidad no descartó la enfermedad (esp = 0,79; IC 95%: 0,51-0,93) (69).

II

En la búsqueda de la literatura realizada por el GDG solo se encontró una revisión sistemática que evaluó la asociación entre el nivel de proteinuria y desenlaces maternos o perinatales. Dicha revisión encontró una débil asociación de proteinuria mayor a 5 g en 24 horas con la admisión a unidad de cuidado intensivo neonatal y con el bajo peso al nacer. Los LR encontrados fueron muy bajos. En general, el GDG y el grupo de expertos consideraron que nuevas mediciones de proteinuria después del diagnóstico de preeclampsia no deben recomendarse de manera rutinaria (2). Asimismo, la evidencia es suficiente para monitorizar a estas gestantes con conteo plaquetario, creatinina sérica y transaminasas como indicadores de progresión de la enfermedad (2). La evidencia muestra que las pruebas de coagulación no son útiles como parte del seguimiento cuando el conteo plaquetario está por debajo de 100.000 células/mm³.

7. ¿Cuál es el manejo clínico recomendado para mujeres con preeclampsia no severa?

Se recomienda que el manejo de las mujeres con preeclampsia sea liderado por un especialista en ginecología y obstetricia, preferiblemente con experiencia en el manejo de trastornos hipertensivos del embarazo.	D
En mujeres con preeclampsia no severa se recomienda la hospitalización y el tratamiento antihipertensivo. En mujeres con cifras tensionales superiores a 150/100	A

mm/Hg se recomienda manejo con labetalol o nifedipina oral como primera línea con los siguientes objetivos: <ul style="list-style-type: none"> • Lograr presión diastólica igual o menor de 90 mm/Hg. • Lograr presión sistólica igual o menor a 140 mm/Hg. 	A
Se recomienda ofrecer a las mujeres con preeclampsia en quienes se contraíndique el uso de labetalol –después de considerar perfiles de efectos adversos para la madre, el feto o el recién nacido– alternativas como metildopa o nifedipino.	C

Un ECC realizado en Sudán comparó la administración de 750 mg/día de metildopa frente a placebo para el tratamiento de la hipertensión en 74 mujeres con preeclampsia entre las semanas 28 a 36 de gestación. Se encontró que la metildopa es efectiva en la prevención de la preeclampsia severa en comparación con placebo (RR = 0,18; IC 95%: 0,06-0,55) (70).	1-
Un ECC realizado en Singapur comparó la administración de 250 mg de metildopa tres veces al día, con 2,5 mg de isradipine en 27 mujeres con preeclampsia. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas al finalizar el seguimiento (71).	1-
Un ECC encontró que el labetalol redujo la progresión a hipertensión severa comparado con el grupo placebo (RR = 0,36; IC 95%: 0,14-0,97) (72).	1+
Un ECC realizado en Estados Unidos encontró que el nifedipino con reposo en casa comparado con reposo en casa solamente no mejoró los resultados maternos ni fetales en 200 mujeres con preeclampsia entre las semanas 26 y 36 de gestación (73).	1+
Una revisión sistemática determinó el efecto de diferentes intervenciones para prevenir y manejar la preeclampsia y eclampsia sobre mortinatos. Se encontraron 18 ensayos clínicos controlados para antihipertensivos y tres para sulfato de magnesio. Se encontró que los antihipertensivos no mostraron	1-

efectos en la incidencia de mortinatos (RR = 1,14; IC 95%: 0,60-2,17) como tampoco lo hizo el sulfato de magnesio (RR = 0,99; IC 95% = 0,87-1,12) (74).

Una revisión sistemática evaluó el efecto del sulfato de magnesio y otros anticonvulsivantes en mujeres con preeclampsia. Los RR para los diferentes desenlaces fueron: riesgo de eclampsia: RR = 0,41 (IC 95%: 0,29-0,58), abruptio placentae: RR = 0,64 (IC 95%: 0,50-0,83); NNT = 100 (IC 95%: 50-1000). No existieron diferencias significativas para muerte materna: RR = 0,54 (IC 95%: 0,26-1,10), morbilidad materna: RR = 1,08 (IC 95%: 0,89-1,32) o la muerte neonatal: RR = 1,04 (IC 95%: 0,93-1,15) (75).

Una revisión sistemática de 6 ECC con 866 mujeres evaluó diferentes alternativas al sulfato de magnesio para mujeres con preeclampsia y eclampsia. Ninguno de los estudios encontrados pudo establecer resultados significativos para la aparición de convulsiones recurrentes (RR = 1,13; IC 95%: 0,42-3,05) o mortinatos (RR = 1,13; IC 95%: 0,66-1,92), siendo los estudios encontrados por la revisión sistemática calificados como de mala calidad (76).

Existe poca evidencia de buena calidad que sustente el tratamiento antihipertensivo en mujeres con preeclampsia no severa. Sin embargo, hay evidencia en mujeres no embarazadas que avala el tratamiento de hipertensión arterial en rangos menores a la definición de severidad. La poca evidencia encontrada, la extrapolación de la evidencia de mujeres no embarazadas así como la experiencia de consenso de los expertos consultados y del GDG de esta guía, consideraron pertinente el manejo de la hipertensión arterial con cifras menores a las de severidad, principalmente debido a que no es infrecuente ver complicaciones propias de la hipertensión en las gestantes, como abruptio placentae o eclampsia en pacientes con cifras tensionales apenas elevadas e incluso en rangos de prehipertensión. En este sentido, el labetalol y el nifedipino han demostrado seguridad

1++

1+

y efectividad en el control de la presión arterial en mujeres embarazadas, por lo que se recomienda su uso (2). Con relación al manejo anticonvulsivante existe evidencia que sostiene que su uso no mejora desenlaces relacionados con la mortalidad materna o neonatal, aunque dicha evidencia es muy escasa. Por tanto, el GDG consideró que no debe darse tratamiento anticonvulsivante de rutina a mujeres con preeclampsia no severa. Por último, debido a la dificultad de encontrar evidencia contundente en el manejo de estas pacientes, y dada la complejidad de la patología, se recomienda que estas sean manejadas por especialistas en trastornos hipertensivos del embarazo.

8. ¿En qué momento está recomendado el parto en mujeres con preeclampsia?

En general se recomienda ofrecer a las mujeres con preeclampsia (severa o no severa) un manejo conservador (es decir, no planear la interrupción de la gestación) antes de la semana 34.	A
El equipo obstétrico debe definir umbrales o límites para la madre y el hijo (con resultados bioquímicos, hematológicos y clínicos), para ofrecer parto electivo antes de la semana 34, mediante la definición de un plan de manejo. En mujeres con preeclampsia antes de la semana 34 se recomienda ofrecer el parto, previo esquema de corticosteroides, y notificación al equipo neonatal y de anestesia en caso de: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión severa refractaria al tratamiento, o • Indicaciones maternas o fetales de acuerdo con el plan descrito anteriormente. 	A
En mujeres con preeclampsia severa después de la semana 34 se recomienda el parto cuando la presión arterial esté controlada y se complete un esquema de cor-	A

ticosteroides (si se consideró su uso) para maduración pulmonar fetal.	
Se recomienda ofrecer el parto a las mujeres con preeclampsia no severa en la semana 37, o antes, dependiendo de las condiciones maternas y fetales (criterios de severidad) y la disponibilidad de una unidad de cuidado intensivo neonatal. A	A

Un ECC realizado en Estados Unidos evaluó el manejo expectante frente al manejo agresivo en mujeres con preeclampsia severa, incluyendo a 95 mujeres entre las semanas 28 y 32 de gestación. Aquellas con manejo agresivo tuvieron mayor probabilidad de tener hijos con enfermedad de membrana hialina (RR = 2,23; IC 95%: 1,23-4,04) y enterocolitis necrotizante. Además, tuvieron mayor probabilidad de requerir unidad de cuidado intensivo neonatal (RR = 2,25; IC 95%: 1,12-4,53) (77).

Un ECC realizado en Sudáfrica incluyó 38 mujeres entre las semanas 28 a 34 de gestación con preeclampsia severa. Se encontró una disminución en el número de complicaciones neonatales en las mujeres con manejo expectante (RR = 2,25; IC 95%: 1,12-4,53) (78).

Un ECC evaluó el momento apropiado para el parto en embarazos entre las semanas 24 y 36 cuando existió posible compromiso fetal; 273 mujeres se incluyeron en manejo agresivo y 274 en manejo expectante. No se encontraron diferencias significativas entre los dos manejos (79).

Un estudio de cohortes retrospectivo acerca del manejo expectante en 155 mujeres con preeclampsia severa antes de la semana 34 de gestación mostró que el desenlace neonatal estuvo más relacionado con la edad gestacional que con el grado de restricción del crecimiento (80).

Un estudio retrospectivo poblacional que incluyó 3760 recién nacidos encontró que el manejo expectante de mujeres con preeclampsia con y sin síndrome HELLP tuvo resultados maternos y neonatales similares (81).

1++

1+

1+

2+

2+

La evidencia muestra una clara asociación entre el manejo agresivo (parto inmediato) y el incremento en la morbilidad neonatal, sin lograr una disminución de la morbilidad materna en las mujeres con preeclampsia severa. Por tanto el GDG, en consenso con los expertos consultados, consideró que el manejo expectante, intentando sobrepasar la semana 34 de gestación, debe ser considerado antes que cualquier otra alternativa (2). Obviamente, existen condiciones maternas o fetales que obligan al parto de forma inmediata. Sin embargo, la evidencia disponible no es clara en cuanto a los criterios maternos necesarios para tomar la decisión de interrumpir la gestación y, en general, se considera que estos criterios deben ser individualizados y definidos de acuerdo con la experticia del grupo de manejo así como con la infraestructura con la que este cuente. Sobre esta base, la recomendación deja como único criterio estricto para terminar la gestación la imposibilidad de controlar la presión arterial, mientras que la disfunción de órganos es un criterio por evaluar de acuerdo con su severidad y el nivel de complejidad del sitio de atención. Se resalta que el tratamiento de las pacientes con preeclampsia severa debe ser realizado por equipos multidisciplinarios con experiencia y entrenados para realizar intervenciones de urgencia sobre la madre o el hijo, en un espacio diferente al de la hospitalización convencional, con las mismas características generales de una unidad de cuidado intermedio. En pacientes con gestaciones mayores a 36 semanas no se considera necesario el manejo expectante.

9. ¿Cuál es el manejo clínico más recomendado de las mujeres con diagnóstico de hipertensión en el embarazo antes de la semana 20?

Se recomienda informar a las mujeres que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) de:	D
---	---

<ul style="list-style-type: none"> • El mayor riesgo de anomalías congénitas si estos medicamentos se toman durante el embarazo. • La importancia de consultar con el médico tratante para discutir otro tratamiento antihipertensivo en la planeación del embarazo. • La necesidad de detener la ingesta del tratamiento antihipertensivo idealmente dentro de los dos días siguientes a la notificación del embarazo y la necesidad de elegir alternativas terapéuticas. 	D	<p>Se recomienda ofrecer a mujeres con hipertensión crónica tratamientos antihipertensivos existentes dependiendo de los perfiles de efectos adversos y teratogenicidad.</p>	D
<p>En mujeres que toman diuréticos clorotiazídicos se recomienda que sean advertidas en los siguientes temas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informar a la mujer embarazada que puede haber un mayor riesgo de anomalías congénitas y complicaciones neonatales si estos medicamentos se toman durante el embarazo. • Si planea un embarazo se recomienda consultar con el médico tratante para discutir otro tratamiento antihipertensivo. 	D	<p>Un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Estados Unidos que incluyó 29.096 gestantes atendidas por el Tennessee Medicaid para atención del parto entre 1985 y 2000 encontró que las mujeres que consumen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tuvieron tres veces más riesgo de tener hijos con malformaciones congénitas (RR = 2,71, IC 95%: 1,72-4,27) (82).</p> <p>Una serie de casos llevada a cabo en Estados Unidos evaluó los efectos adversos derivados del uso del enalapril entre 1986 y 2000. Encontró que el 32% de las mujeres que consumieron enalapril hasta después de la semana 16 tuvieron hijos con malformaciones congénitas, así como que el 50% de las mujeres que lo consumieron hasta después de la semana 20 sufrieron de restricción del crecimiento intrauterino (83).</p>	2+
<p>Se recomienda informar a las mujeres que toman tratamientos antihipertensivos diferentes a IECA, ARA-II o diuréticos clorotiazídicos, que existe poca evidencia disponible sobre estos tratamientos y que no han demostrado relación con la presentación de malformaciones congénitas.</p>	D	<p>Una serie de casos (19 recién nacidos de madres que consumieron IECA) encontró que tres de los pacientes incluidos tuvieron morbilidad neonatal seria. Uno de ellos tuvo insuficiencia renal que requirió diálisis. El segundo de ellos tuvo microcefalia y encefalocele occipital. El último de ellos fue hipoglicémico (84).</p>	3
<p>En mujeres embarazadas con hipertensión crónica no complicada se recomienda mantener la presión arterial por debajo de 150/100 mm/Hg.</p>	A	<p>Una serie de casos realizada en el Reino Unido, que incluyó 18 mujeres que estuvieron expuestas a IECA durante el embarazo, encontró mortalidad neonatal en dos mujeres que tenían patologías concomitantes serias (una diabetes tipo 1 y la otra un reemplazo de válvula mitral). No se encontraron eventos adversos serios en ninguno de los otros recién nacidos (85).</p>	3
<p>No se recomienda reducir la presión arterial diastólica por debajo de 80 mm/Hg a las mujeres embarazadas con hipertensión crónica no complicada.</p>	A	<p>Una revisión sistemática de series y reportes de casos investigó la seguridad de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Esta revisión encontró que, en general, el 42% de los embarazos tuvieron nacimientos con resultados desfavorables definidos como cualquier malformación congénita (86).</p>	3
<p>Se recomienda remitir a las mujeres embarazadas con hipertensión crónica secundaria a un especialista en el manejo de trastornos hipertensivos del embarazo.</p>	D		

Un ECC que incluyó a 300 mujeres de Estados Unidos comparó el efecto de la metildopa y el labetalol frente a no tratamiento en la hipertensión crónica. No se encontraron diferencias entre los grupos y la incidencia de preeclampsia (87).

Otro ECC realizado en Estados Unidos investigó la eficacia de metildopa en la hipertensión crónica (n = 25) frente a placebo. Se encontró que la incidencia de preeclampsia fue similar en los dos grupos de tratamiento (88).

Un ECC realizado en el Reino Unido evaluó la efectividad del atenolol en el tratamiento de la hipertensión crónica en 176 mujeres embarazadas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el placebo en el promedio de la presión diastólica (Diferencia = 7,0 mm/Hg; IC 95%: 2,9-10; p = 0,001), así como en el promedio de peso al nacer (Diferencia = 901 g; IC 95%: 440-1380; p < 0,001) (89).

Un ECC realizado en Estados Unidos evaluó el efecto de continuar con diuréticos o suspender su uso durante el embarazo (n = 20 mujeres). Se encontró que las mujeres con este tratamiento antihipertensivo tuvieron menor incidencia de hipertensión severa en el embarazo (p > 0,05) (90).

Un ECC realizado en Egipto comparó la efectividad de realizar un control estricto frente a un control menos estricto de la hipertensión en hipertensión crónica o gestacional no severa. Las gestantes en el grupo estricto tuvieron menor probabilidad de desarrollar hipertensión severa o ser ingresadas al hospital (RR = 0,39; IC 95%: 0,18-0,86) y menor probabilidad de parto pretérmino (RR = 0,52; IC 95%: 0,28-0,99). No existieron diferencias en términos de muerte fetal intrauterina, ingreso a unidad de cuidado neonatal o restricción de crecimiento intrauterino (91).

Un ECC evaluó el control estricto frente a control menos estricto de la presión arterial en 132 mujeres con hipertensión crónica o gestacional. No se encontraron diferencias significativas en los grupos en términos de la edad gestacional en el parto (36,9

1- ± 3,0 semanas frente a 36,3 ± 3,3 semanas; p = 0,278), complicaciones perinatales serias (RR = 0,63; IC 95%: 0,29-1,36) o necesidad de unidad de cuidado neonatal (RR = 0,67; IC 95%: 0,38-1,18). Sin embargo, el riesgo de hipertensión severa

1- fue menor en las mujeres que recibieron control estricto (RR = 1,42; IC 95%: 1,00-2,01) (92).

1- Un meta-análisis realizado en Canadá que incluyó 45 ECC con un total de 3773 mujeres encontró que por cada 10 mm/Hg que disminuyó la presión arterial media en mujeres que tomaron antihipertensivos se asoció con una disminución de 145 g en el peso al nacimiento y aumento de la proporción de pequeños para la edad gestacional (p < 0,05) (93).

1- Una revisión de dos ECC evaluó el control estricto (PAS: < 140 mm/Hg y PAD: < 90 mm/Hg) y muy estricto (PA: < 130/80 mm/Hg) de la presión arterial en hipertensión preexistente y gestacional. La revisión incluyó 256 gestantes con hipertensión arterial moderada o hipertensión gestacional no proteinúrica. No se encontraron diferencias entre control estricto frente a control muy estricto de la presión arterial en el desarrollo de preeclampsia severa (RR = 1,28; IC 95%: 0,97-1,70). Los autores concluyeron que no hay suficiente evidencia para determinar qué tan estricto debe ser el control de la presión arterial en mujeres embarazadas con hipertensión inducida por el embarazo sin proteinuria o hipertensión preexistente (94).

1+

1+

1+

1+

La evidencia encontrada en relación con la seguridad de los antihipertensivos sugiere que existe un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, restricción del crecimiento intrauterino y enfermedad renal en los hijos de madres que estuvieron expuestas a IECA durante el embarazo. Por otro lado, mujeres expuestas a ARA-II durante el embarazo pueden ver incrementado el riesgo de malformaciones congénitas. A pesar de que la calidad de los estudios encontrados no es óptima, y considerando el gran riesgo sobre los hijos de estas mujeres y la existencia de alternativas terapéuticas seguras, el GDG recomienda no utilizar

IECAs ni ARA-II durante el embarazo acogiendo la recomendación de la GPC de NICE adaptada para esta sección (2). Cuando la mujer se encuentre en tratamiento con estos medicamentos y no conozca su estado de embarazo, en el momento de la confirmación del mismo se debe ofrecer el cambio de medicamento. Por otro lado, de acuerdo con la revisión de la GPC de NICE adaptada para esta sección, así como a reportes de las agencias reguladoras de medicamentos internacionales (FDA y EMEA), se hallan diferentes alternativas de medicamentos antihipertensivos con perfiles de seguridad y alertas conocidas. En general, se encuentra que las clorotiazidas se han relacionado con un riesgo mayor de anomalías congénitas, trombocitopenia neonatal, hipoglicemia e hipovolemia. Por tal razón, al igual que la GPC de NICE adaptada para esta sección, el GDG decidió no recomendar su uso durante el embarazo (2).

Con relación al tratamiento de elección para el manejo de la hipertensión, tanto la GPC de NICE adaptada para esta sección como el GDG encuentran que no existe evidencia disponible suficiente para sugerir un tratamiento de preferencia en mujeres con hipertensión crónica (2). Al parecer existe evidencia de que el tratamiento de la hipertensión en mujeres con hipertensión crónica disminuye el riesgo de progreso a hipertensión severa, pero no el progreso a preeclampsia, aunque la evidencia es débil. Por último, aunque la evidencia es escasa en la comparación de diferentes alternativas terapéuticas respecto a desenlaces de morbilidad materna o neonatal de importancia (excepto la progresión a hipertensión severa), sí existe evidencia en mujeres no embarazadas adultas con hipertensión no severa con relación al control de presión arterial. Los ensayos clínicos de alta calidad y sus posteriores meta-análisis muestran diferencias en relación con el nivel o control de la presión arterial, por lo que tanto la GPC de NICE adaptada para esta sección como el GDG consideran que es necesario el control de la presión arterial en mujeres con hipertensión crónica (2).

10. ¿Cuál es el manejo clínico recomendado de mujeres con hipertensión gestacional?

Se recomienda que el manejo de la mujer con hipertensión gestacional sea liderado por un especialista en ginecología y obstetricia, preferiblemente con experiencia en el manejo de trastornos hipertensivos del embarazo.	D
En mujeres con hipertensión gestacional con presión arterial entre 140/90 mm/Hg y 149/99 mm/Hg, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • Realizar el monitoreo con pruebas diagnósticas recomendado en la sección de control prenatal para mujeres de bajo riesgo. • Realizar una consulta médica semanal a control prenatal para seguimiento de presión arterial y evaluación de proteinuria. • No utilizar ningún tratamiento antihipertensivo. 	D
En mujeres con hipertensión gestacional con presión arterial entre 140/90 mm Hg y 149/99 mm Hg, se recomienda monitorizar en cada visita el valor de proteinuria con tiras reactivas leídas por un sistema automatizado o la relación proteinuria-creatinuria.	B
En mujeres con hipertensión gestacional con presión arterial entre 150/100 mm/Hg y 159/109 mm/Hg, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar una sola vez función renal, electrolitos, conteo completo de células sanguíneas, transaminasas y bilirrubinas. • Realizar dos consultas médicas semanales a control. • Monitorizar en cada visita el valor de proteinuria con tiras reactivas leídas por un sistema automatizado o la relación proteinuria-creatinuria. 	D

<ul style="list-style-type: none"> • No realizar monitoreos adicionales si no se documenta proteinuria en las visitas posteriores. • Tratamiento antihipertensivo con labetalol o nifedipino oral como primera línea con los siguientes objetivos: <ul style="list-style-type: none"> • Lograr presión diastólica igual o menor a 90 mm/Hg. • Lograr presión sistólica igual o menor a 140 mm/Hg. 	D
<p>Se recomienda la hospitalización solo si no se puede garantizar el tratamiento y seguimiento indicados.</p>	
<p>Se recomienda ofrecer a las mujeres con hipertensión gestacional en quienes se contraindique el uso de labetalol y nifedipino, después de considerar perfiles de efectos adversos para la madre, feto o recién nacido, alternativas como metildopa.</p>	D
<p>Se recomienda que la paciente registre diariamente su presión arterial y que dichas mediciones sean verificadas por el profesional de la salud en cada visita.</p>	D

Un estudio realizado en Italia evaluó la utilidad de los niveles de ácido úrico sérico para predecir proteinuria en 108 mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo, de las cuales el 37% tenía hipertensión crónica. Se encontró una baja sensibilidad (sens = 60%; IC 95%: 31,3-83,2) y baja especificidad (esp = 87%; IC 95%: 78,6-92,1) para esta prueba (95).

Un estudio desarrollado en el Reino Unido investigó la utilidad del ácido úrico sérico y el conteo plaquetario en la predicción de la proteinuria significativa (preeclampsia). La población evaluada fueron 325 mujeres embarazadas remitidas desde control prenatal con diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo. La sensibilidad del ácido úrico sérico estimada fue de 21,2% (IC 95%: 12,2-34) y la especificidad de 86,5% (IC 95%: 78,9-91,6), usando un punto de corte de

0,35 mmol/litro. En cuanto al conteo plaquetario, con un punto de corte de 150×10^9 células/L, la sensibilidad fue menor al 10% (sens = 7,7%; IC 95%: 3,0-18,2), pero la especificidad fue del 95,5% (IC 95%: 89,9-98,1) (96).

Un estudio de casos y controles encontró que el ácido úrico tiene una sensibilidad del 65% y una especificidad del 47% para predecir preeclampsia en mujeres con sospecha de hipertensión gestacional. Este mismo estudio encontró que no existe una relación entre el conteo plaquetario y el diagnóstico posterior de preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino. La creatinina tuvo una sensibilidad del 62% y especificidad del 49% para predecir preeclampsia, mientras que la ALT no mostró resultados significativos en la predicción de preeclampsia. Por último, se encontró para la presión sistólica una sensibilidad entre 62-64% y una especificidad entre 54-65% a diferentes puntos de corte, y la presión diastólica obtuvo una sensibilidad entre 45-89% y una especificidad entre 24-80% (97).

Dos ECC publicados en tres artículos separados evaluaron la efectividad del labetalol en comparación con el placebo en mujeres con hipertensión gestacional. Uno de ellos reportó que las mujeres que tomaban labetalol tuvieron un riesgo menor de desarrollar hipertensión severa comparadas con las gestantes que tomaban placebo (RR = 0,35; IC 95%: 0,14-0,92). El otro ensayo no mostró efectos del labetalol en los desenlaces evaluados (98-100). Un ECC que evaluó el efecto de atenolol en mujeres con hipertensión gestacional encontró que aquellas que recibían tratamiento tuvieron menos ingresos al hospital que las que tomaron placebo (RR = 0,41; IC 95%: 0,27-0,62) (101).

En un ensayo clínico que evaluó la efectividad del oxprenolol en esta población de mujeres (102) no se encontraron resultados significativos en comparación con placebo.

Un estudio cuasi-experimental comparó metildopa y labetalol en gestantes, encontrando que las mujeres que recibían labetalol tuvieron menor riesgo de de-

D

D

D

III

III

II

1-

1-

1-

1-

sarrollar proteinuria que las que recibían metildopa (RR = 0,04; IC 95%: 0,003-0,73) (103).

La revisión que realizó NICE en la GPC adaptada para esta sección encontró 19 estudios adicionales en poblaciones mixtas, todos de baja calidad, los cuales evaluaron medicamentos como metildopa, hidralazina, alfa y beta bloqueadores y bloqueadores de los canales de calcio. Estos estudios no se detallan por su alto riesgo de sesgo, así como por la imposibilidad de extrapolación de las poblaciones a la población objeto de esta guía (2).

Un ECC realizado en 50 mujeres con hipertensión gestacional comparó la utilidad de nifedipino y metildopa con el fin de determinar cuál de los dos antihipertensivos controlaba mejor la presión arterial en estas gestantes. Se encontró que ambos tratamientos fueron igual de efectivos (104).

La revisión realizada por la GPC de NICE adaptada para esta sección muestra que existe pobre evidencia acerca del papel de las pruebas bioquímicas en mujeres con hipertensión gestacional (2). Casi todas las pruebas parecen no predecir adecuadamente el desarrollo de preeclampsia. Sin embargo el GDG, junto con el consenso de expertos, consideró que los valores negativos de estas pruebas sí son buenos predictores en la práctica cotidiana de no progreso de la enfermedad, por lo cual se recomienda su utilización. Por otro lado, la vigilancia del valor de proteinuria es importante para descartar el diagnóstico de hipertensión gestacional y confirmar el de preeclampsia. En cuanto al tratamiento antihipertensivo se encuentra que en la mayoría de los estudios la calidad de la evidencia es baja y no es concluyente sobre su utilización en este grupo de gestantes. Sin embargo, como en el caso de la hipertensión crónica, existe alguna evidencia que muestra que el tratamiento antihipertensivo disminuye el riesgo de progresión a hipertensión severa. Asimismo, el labetalol parece ser el tratamiento de elección para el manejo de hipertensión gestacional en estos casos. Por último, y al igual que en el

manejo de la hipertensión crónica, la hipertensión gestacional con valores tensionales compatibles con hipertensión severa o con lesión de órgano blanco debe ser tratada con las mismas consideraciones de la preeclampsia severa.

11. ¿Cuál es el manejo clínico recomendado de mujeres con preeclampsia severa anteparto e intraparto?

1-	Se recomienda administrar sulfato de magnesio intravenoso a todas las mujeres con preeclampsia severa con el fin de prevenir episodios eclámpticos.	A
	Se recomienda administrar sulfato de magnesio intravenoso como anticonvulsivante de elección a todas las mujeres con episodios eclámpticos.	A
	Se recomienda administrar sulfato de magnesio intravenoso a mujeres con preeclampsia severa si se planea el parto en las siguientes 24 horas.	A
	Se recomienda usar la administración de sulfato de magnesio según las siguientes indicaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de carga de 4 g intravenoso en 10 a 15 minutos, seguido de una infusión de 1 g/hora durante 24 horas. • Las convulsiones recurrentes deben ser tratadas con dosis adicional de 2-4 g en 5 minutos. 	A
	No se recomienda el uso de diazepam, fenitoína o coctel lítico en mujeres con eclampsia.	A
	Se recomienda tratar mujeres con hipertensión severa, durante el embarazo o inmediatamente después del parto, con uno de los siguientes medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> • Labetalol (oral o intravenoso). • Hidralazina (intravenoso). • Nifedipino (oral). 	A

<p>En mujeres con hipertensión severa se debe monitorizar la respuesta al tratamiento para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asegurar que la presión arterial baje. • Identificar efectos adversos tanto de la madre como del feto. • Modificar el tratamiento de acuerdo con la respuesta. 	D
<p>Se recomienda considerar el uso de cristaloides o expansores de volumen antenatalmente, antes o al mismo momento de la primera dosis de hidralazina intravenosa si este fue el antihipertensivo de elección.</p>	B
<p>En mujeres con hipertensión severa se recomienda como objetivo tener por debajo de 140 mm/Hg la presión sistólica y por debajo de 90 mm/Hg la presión diastólica.</p>	D
<p>No se recomienda la expansión rutinaria (cargas o bolos) de volumen con líquidos intravenosos en mujeres con preeclampsia severa.</p>	B
<p>En mujeres con preeclampsia se recomienda individualizar el volumen de líquidos endovenosos que se debe infundir, teniendo en cuenta que la mayoría de las pacientes no requiere más de 100 cc/hora.</p>	B
<p>En mujeres con preeclampsia severa o hipertensión severa se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dar dos dosis de betametasona (12 mg intramuscular cada 24 horas) a las mujeres entre las semanas 24 y 34 de gestación. 	A
<p>En situaciones donde exista duda sobre la madurez pulmonar por encima de la semana 34 puede considerarse dar dos dosis de betametasona (12 mg intramuscular cada 24 horas) a mujeres entre las semanas 35 y 36+6 días de gestación.</p>	D
<p>Se recomienda escoger la vía de parto de acuerdo con las circunstancias clínicas individuales.</p>	C

<p>Se recomienda preferir la vía vaginal para mujeres con hipertensión severa, preeclampsia severa o eclampsia si no existe indicación de cesárea.</p>	D
<p>Se recomienda la medición de la presión arterial en las pacientes con preeclampsia tantas veces como sea necesario hasta asegurar un adecuado control de la misma. En todo caso, el número de mediciones no debe ser inferior a 12 en 24 horas en pacientes con preeclampsia severa.</p>	D

Anticonvulsivantes

Una revisión sistemática de ECC mostró que en mujeres con preeclampsia severa y no severa el sulfato de magnesio ofreció una mayor mejoría en comparación con no dar tratamiento para prevenir la eclampsia. Sin embargo, no existieron diferencias significativas en otros desenlaces como mortalidad materna o morbilidad materna severa. Con relación a la preeclampsia severa esta revisión encontró tres ensayos clínicos controlados que estimaron un RR para eclampsia de 0,37 (IC 95%: 0,22-0,64) con el uso de sulfato de magnesio (75).

Un ECC evaluó el pronóstico y posibles eventos adversos relacionados con el uso de sulfato de magnesio en una cohorte de 7927 mujeres con preeclampsia. Se realizó un seguimiento a las madres por dos años y sus hijos por 18 meses. No se encontraron diferencias significativas entre los comparadores en relación con el desenlace de mortalidad relacionada con preeclampsia (RR = 0,84; IC 95%: 0,60-1,18). En la evaluación de subgrupos se encontró que en las mujeres con preeclampsia severa que fueron tratadas con sulfato de magnesio existieron diferencias en “problemas ginecológicos” (RR = 1,59; IC 95%: 1,17-2,16). También se evaluó si los hijos de mujeres tratadas con sulfato de magnesio tenían mayor discapacidad sensorial, pero no se encontraron diferencias significativas en este desenlace (RR = 1,10; IC 95%: 0,93-1,29) (105, 106).

Una revisión Cochrane identificó siete ECC con 1396 mujeres con eclampsia, en donde el sulfato de magnesio tuvo mejores resultados (estadísticamente significativos) que el diazepam para prevenir muertes maternas (RR = 0,59; IC 95%: 0,38-0,92) y recurrencia de las convulsiones (RR = 0,43; IC 95%: 0,33-0,55). Los hijos de las mujeres tratadas con sulfato de magnesio tuvieron menor probabilidad de una estancia mayor a siete días en la unidad de cuidados intensivos neonatal (RR = 0,66; IC 95%: 0,46-0,96), de necesidad de intubación al nacimiento (RR = 0,67; IC 95%: 0,45-1,00) o de un puntaje de Apgar menor a siete al minuto (RR = 0,75; IC 95%: 0,65-0,87) y cinco minutos (RR = 0,70; IC 95%: 0,54-0,90) después del nacimiento (107).

En una revisión sistemática de ECC en mujeres con eclampsia (siete ECC con 972 mujeres), el sulfato de magnesio fue mejor que la fenitoína para la prevención de convulsiones recurrentes (RR = 0,34; IC 95%: 0,24-0,49). También se encontraron mejores resultados en este grupo de pacientes con relación a la admisión a UCI o necesidad de soporte ventilatorio. No se encontraron diferencias en términos de mortalidad materna (RR = 0,50; IC 95%: 0,24-1,05). Los hijos de las mujeres tratadas con sulfato de magnesio tuvieron menor probabilidad de ser ingresados a unidad de cuidado intensivo neonatal, de estancia mayor a siete días en la misma, o de muerte después de los siete días (108).

Una revisión sistemática que incluyó tres ECC y 397 mujeres encontró que en mujeres con eclampsia el sulfato de magnesio fue mejor que el coctel lítico para prevenir convulsiones recurrentes (RR = 0,06; IC 95%: 0,03-0,12), coma después de 24 horas (RR = 0,04; IC 95%: 0,00-0,74) además de provocar menor depresión respiratoria (RR = 0,12; IC 95%: 0,02-0,91). La mortalidad fetal o infantil fue significativamente menor en el grupo tratado con sulfato de magnesio (RR = 0,35; IC 95%: 0,05-2,38) (109).

1++

La evidencia identificada avala el uso de sulfato de magnesio para prevenir la eclampsia en mujeres con preeclampsia severa. Aunque la evidencia no es contundente en términos de mortalidad materna o perinatal, el GDG consideró que la prevención de episodios eclámpicos es un tema relevante en el manejo de estas mujeres. Por tanto se recomienda su uso en nuestra población. En relación con el manejo de la eclampsia, la evidencia es contundente respecto a la utilidad del sulfato de magnesio entre los diferentes anticonvulsivantes. Esta alternativa tiene mejores resultados en todos los escenarios clínicos y en casi todos los desenlaces maternos y neonatales. Por esta razón su uso es muy recomendado para el manejo anticonvulsivante en mujeres con eclampsia. Sin embargo, la dosis exacta del sulfato de magnesio no es clara. La última revisión sistemática de Duley no presenta resultados contundentes pero dado que el estudio Magpie es el ensayo clínico más grande y con un alto nivel de evidencia, el GDG consideró que el uso del sulfato de magnesio en las dosis utilizadas en este estudio es la recomendación más adecuada.

1++

Antihipertensivos

Una revisión sistemática evaluó diferentes ensayos clínicos controlados con cualquier comparación de un agente antihipertensivo con otro, independiente de la dosis, vía de administración o duración de la terapia para el manejo de mujeres con hipertensión severa en cualquier trastorno hipertensivo en el embarazo. Los antihipertensivos evaluados en estos ensayos fueron hidralazina, bloqueadores de canales de calcio, labetalol, metildopa, diazoxide, epoprostenol, ketanserín, urapidil, sulfato de magnesio, prazosin e isorbide. No se hallaron diferencias entre labetalol e hidralazina. Se encontró que las mujeres tratadas con bloqueadores de canales de calcio tuvieron menor probabilidad de tener cifras tensionales persistentemente altas comparadas con mujeres tratadas con hidralazina. Por otra parte, las mujeres tratadas con ketanserín mostraron menor

1++

1++

persistencia en las cifras de presión arterial elevada en comparación con las tratadas con hidralazina, pero las mujeres tratadas con hidralazina mostraron menor probabilidad de desarrollar síndrome HELLP. No se encontraron diferencias significativas entre urapidil e hidralazina, entre epoprostenol e hidralazina, entre labetalol y bloqueadores de canales de calcio y entre labetalol y metildopa. Las mujeres tratadas con labetalol tuvieron más episodios de hipotensión que las tratadas con diazoxide en uno de los ensayos clínicos encontrados en esta revisión. No se hallaron diferencias significativas entre nitratos y sulfato de magnesio, entre nifedipino y clorpromazina ni entre nifedipino y prazosin. Las mujeres tratadas con nimodipina tuvieron menor probabilidad de hipertensión persistente y efectos adversos (*flushing*) que las mujeres tratadas con sulfato de magnesio (110).

Una revisión sistemática que identificó 21 ECC con 1085 mujeres comparó hidralazina con otros antihipertensivos en mujeres con hipertensión severa. Se evaluaron cinco comparaciones (labetalol, bloqueadores de canales de calcio, ketanserin, urapidil o epoprostenol, todos con hidralazina). Se encontró que las mujeres tratadas con labetalol tuvieron presiones arteriales más altas que las mujeres tratadas con hidralazina. Asimismo, las mujeres tratadas con bloqueadores de canales de calcio tuvieron hijos con menor probabilidad de tener desaceleraciones cardiacas comparadas con los hijos de las mujeres tratadas con hidralazina. Aquellas tratadas con ketanserin mostraron menor probabilidad de tener efectos adversos en comparación con las mujeres tratadas con hidralazina. No se encontraron diferencias significativas entre urapidil e hidralazina ni entre epoprostenol e hidralazina (111).

Un ECC no enmascarado realizado en Panamá que comparó labetalol con hidralazina en 200 mujeres con hipertensión severa, en la semana 24 o mayor de gestación, no encontró diferencias en el manejo entre labetalol e hidralazina en mujeres con hipertensión severa y embarazo (112).

Un ECC doble ciego en Estados Unidos comparó labetalol con nifedipino en gestantes con hipertensión severa. No se encontraron diferencias en efectos adversos en Apgar menor a 7 a los 5 minutos o en el pH de arteria umbilical menor a 7,0 entre los dos grupos (113).

Un ECC de Australia comparó diazóxido con hidralazina en 97 mujeres gestantes. No se encontraron diferencias significativas en el desenlace de control de la presión arterial (RR = 1,08; IC 95%: 0,85-1,38) (114).

Un ECC doble ciego realizado en México comparó nitroglicerina con nifedipino en 32 mujeres en cada brazo de tratamiento. No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los desenlaces medidos (115).

Un ensayo clínico controlado comparó la efectividad del labetalol intravenoso (IV) con nifedipino oral para disminuir la presión arterial por debajo de 150/100 mm/Hg, así como el tiempo en alcanzar esta cifra en embarazadas con hipertensión severa. Se encontró que tanto el nifedipino oral como el labetalol IV son regímenes efectivos y bien tolerados para el rápido control de la presión arterial severa en embarazo (116).

No se encontraron ensayos clínicos controlados que compararan antihipertensivos con placebo. El GDG, al igual que la GPC de NICE adaptada para esta sección, considera necesario el tratamiento antihipertensivo en cualquier condición clínica en el embarazo que tenga cifras de presión arterial en rango de severidad. Las comparaciones encontradas no presentan muchas ventajas en el tratamiento con los diferentes esquemas (2). El labetalol es el medicamento de elección para el tratamiento de hipertensión en el embarazo ya que este presenta algunas ventajas sobre la hidralazina en cuanto a eventos adversos, pero los ensayos que muestran esta información son pequeños y con un riesgo de sesgo mayor. En nuestro país el tratamiento con nifedipino oral es también una buena alternativa y los estudios identificados confirman que su uso es

1++

1+

1+

1+

1+

1++

adecuado. No obstante, el GDG y el consenso de expertos consultados consideraron que los tratamientos intravenosos deben preferirse por condiciones de biodisponibilidad del medicamento y la tolerancia necesaria para usar la vía oral.

Utilización de líquidos o expansores de volumen

Un ECC realizado en Holanda en 216 mujeres comparó el tratamiento con expansión de volumen frente a mujeres que no lo recibían. No se encontraron diferencias en la morbilidad materna, pero existió mayor requerimiento de cesáreas en el grupo de tratamiento (RR = 1,10; IC 95%: 1,02-1,17). En el seguimiento de los recién nacidos no se encontraron diferencias significativas en relación con el desarrollo mental o psicomotor. Sin embargo, los episodios de morbilidad neonatal fueron estadísticamente mayores en el grupo de tratamiento (RR = 1,26; IC 95%: 1,05-1,30), representados por la necesidad de ventilación o soporte ventilatorio (RR = 1,3; IC 95%: 1,08-1,57) (117).

Un estudio de casos y controles realizado en Holanda que incluyó 57 casos y 57 controles, no mostró diferencias en la prolongación del embarazo por el uso de expansión de líquidos. Sin embargo, los hijos de las mujeres en el grupo de expansión de líquidos tuvieron mayor probabilidad de requerimiento ventilatorio (118).

Se encontró evidencia que sugiere un aumento de la morbilidad neonatal cuando se utilizan líquidos o expansores de volumen en mujeres con preeclampsia severa. El GDG consideró que a pesar de no encontrar evidencia de morbilidad materna, el manejo rutinario de la expansión de volumen no es necesario en la mayoría de pacientes. Por tanto, cuando se requiera un aporte importante de volumen se debe contar con monitorización invasiva que permita la adecuada titulación de la administración de cristaloides.

Corticosteroides para maduración pulmonar fetal

Una revisión sistemática que incluyó cinco ECC evaluó el efecto de corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal en mujeres con alto riesgo de parto pretérmino. Un análisis de subgrupos mostró la información de mujeres que tenían trastornos hipertensivos del embarazo. El uso prenatal de corticosteroides en mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo redujo significativamente el riesgo de muerte neonatal, síndrome de distrés respiratorio y hemorragia cerebroventricular, además de disminuir el requerimiento de ventilación mecánica. Esta revisión no realizó comparaciones entre diferentes tipos de corticosteroides (119).

La evidencia identificada por el GDG es de alta calidad y avala el uso de corticosteroides con el fin de acelerar la maduración pulmonar fetal, especialmente en embarazos pretérmino con desórdenes hipertensivos y que tengan indicación de parto inmediato. Tanto la GPC de NICE adaptada para esta sección como el GDG consideran necesario recomendar el uso de estos medicamentos (2).

Parto vaginal o por cesárea

Un ensayo clínico realizado en Nigeria con 50 mujeres primigestantes no encontró complicaciones maternas o neonatales cuando comparó parto vaginal con parto por cesárea en mujeres con inminencia de eclampsia (120).

Una cohorte en Estados Unidos evaluó diferentes desenlaces neonatales después de la inducción del trabajo de parto o cesárea en mujeres que tenían preeclampsia severa. El estudio incluyó 278 recién nacidos y se encontró un mayor número de puntajes de Apgar menores o iguales a 3 a los 5 minutos en el grupo de cesárea frente a el grupo de inducción (OR = 6,1; IC 95%: 1,1-32,3). No se encontraron diferencias significativas en otros desenlaces (121).

Una serie de 306 casos en Estados Unidos no mostró diferencias entre grupos de hijos de mujeres con preeclampsia severa que nacieron por cesárea con aquellos que nacieron por inducción del parto (122).

3

La evidencia identificada no es contundente respecto a cuál vía del parto debe escogerse en mujeres con preeclampsia severa. Por tanto, esta debe ser seleccionada por el equipo obstétrico que se encuentre manejando a las pacientes y ofrecerla de acuerdo a criterio individual. Sin embargo, el GDG y el consenso de expertos consideró necesario puntualizar que, en todo caso, se debe dar prioridad a la vía de parto vaginal cuando esta sea posible.

12. ¿Está recomendado el uso de corticosteroides en el manejo de mujeres con síndrome HELLP?

No se recomienda utilizar dexametasona o betametasona en mujeres con síndrome HELLP.

A

Una revisión sistemática de ECC que incluyó cinco estudios con 40 participantes evaluó la dexametasona más tratamiento estándar frente a tratamiento estándar sin corticoide, así como dexametasona frente a betametasona en gestantes con síndrome HELLP. Se encontró que el manejo con corticoides no obtuvo diferencias en términos de complicaciones maternas o neonatales frente al grupo placebo. Sin embargo, las mujeres que recibieron corticoides tuvieron menor estancia hospitalaria que aquellas que recibieron placebo (Diferencia medias = -4,5 días; IC 95%: 7,13-1,87). Cuando se comparó dexametasona con betametasona no se encontraron diferencias estadísticas en complicaciones maternas o neonatales (123).

1++

Un ECC doble ciego realizado en Colombia comparó la dexametasona frente a placebo en 132 gestantes. No se encontraron diferencias significativas en términos de la mortalidad materna (RR = 3,0; IC 95% = 0,32-28,1), la duración de la hospitalización, la recuperación de conteo plaquetario (HR = 1,2; IC 95%: 0,8-1,8), los niveles de LDH (HR = 0,9; IC 95%: 0,5-1,50) ni de AST (HR = 0,6; IC 95%: 0,4-1,1) (124).

1+

Un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos comparó dexametasona con betametasona en 40 mujeres gestantes. Las mujeres tratadas con dexametasona tuvieron mayor probabilidad de reducción de la presión arterial (Diferencia medias = -7,5 mm/Hg; IC 95%: -8,37-6,63), de requerimiento de tratamiento antihipertensivo (RR = 0,29; IC 95%: 0,12-0,73) y de necesidad de reingreso a observación obstétrica, que aquellas tratadas con betametasona (125).

1+

Una revisión sistemática de ECC que incluyó 11 ECC con 550 mujeres evaluó diferentes corticosteroides en síndrome HELLP frente a placebo, así como la administración de dexametasona frente a betametasona. Se identificaron 11 ensayos clínicos para la primera comparación y 2 ensayos clínicos para la segunda. Se encontró que no existieron diferencias claras de cualquier efecto en desenlaces clínicos significativos para el manejo de HELLP. Asimismo, no se encontraron diferencias en términos de la mortalidad materna (RR = 0,95; IC 95%: 0,28-3,21), la morbilidad materna (RR = 0,27; IC 95%: 0,12-2,12) o la mortalidad perinatal (RR = 0,64; IC 95%: 0,21-1,97). Los autores concluyeron que el uso de esteroides podría estar justificado en situaciones en las cuales sea necesaria la recuperación del conteo de plaquetas (126).

1++

La evidencia encontrada muestra que no existen ventajas del uso de corticosteroides en el manejo del síndrome HELLP. El manejo, en consecuencia, debe basarse en un adecuado control de la presión arterial y un juicioso manejo de la perfusión.

13. ¿Cuál es el tratamiento de elección en mujeres embarazadas con hipertensión arterial, cifras tensionales menores a 160/110 mm/Hg y compromiso de órgano blanco?

<p>En mujeres embarazadas con cifras tensionales menores a 160/110 mm/Hg y compromiso de órgano blanco se recomienda utilizar el mismo manejo antihipertensivo recomendado para el tratamiento de mujeres con hipertensión severa o preeclampsia severa.</p>	D
--	---

No se encontró evidencia que permitiera contestar esta pregunta. Este grupo de pacientes es muy particular y en general es muy pequeño, así que realizar estudios clínicos en este resulta difícil. Teniendo en cuenta que el nivel de presión arterial de algunas pacientes gestantes, en especial las más jóvenes, usualmente es “bajo” (esto es, alrededor de 90/60 mm/Hg), no es extraño encontrar pacientes con cifras tensionales, incluso menores a 140/90 mm/Hg, que manifiestan clínica sugestiva de compromiso de órgano por elevación de la presión arterial. De acuerdo con estas observaciones el GDG, así como el grupo de expertos consultados en consenso, consideran que esta población debe ser manejada tal como se recomienda para las mujeres con preeclampsia severa.

14. ¿Cuál es el monitoreo fetal recomendado en mujeres con algún trastorno hipertensivo del embarazo?

<p>Se recomienda realizar ecografía fetal para evaluar el crecimiento del feto y el volumen de líquido amniótico entre las semanas 28 y 30 de gestación (o al menos dos semanas antes del diagnóstico del trastorno hipertensivo del embarazo previo, si este fue realizado antes de la semana 28) y repetir cada 4 semanas en mujeres con antecedente de:</p>	D
--	---

<ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia previa. • Preeclampsia que requirió parto antes de la semana 34. • Preeclampsia con hijo que nació con un peso menor al percentil 10. • Muerte intrauterina. • Abruption placentae. <p>En caso de alteración del crecimiento fetal se recomienda realizar Doppler fetoplacentario.</p>	
<p>En mujeres con hipertensión crónica se recomienda realizar ecografía para evaluar el crecimiento fetal y el volumen de líquido amniótico. Si los resultados son normales, repetir hasta después de la semana 34 a menos que alguna condición clínica lo indique antes.</p>	B
<p>En mujeres con hipertensión crónica se recomienda realizar monitoreo electrónico fetal únicamente si hay disminución de movimientos fetales.</p>	B
<p>En mujeres con hipertensión gestacional se recomienda realizar ecografía para evaluar el crecimiento fetal y el volumen de líquido amniótico, si el diagnóstico es confirmado antes de la semana 34. Si los resultados son normales, repetir hasta después de la semana 34 a menos que alguna condición clínica lo indique antes.</p>	B
<p>En mujeres con hipertensión gestacional se debe realizar monitoreo electrónico fetal únicamente si hay disminución de movimientos fetales.</p>	B
<p>Se recomienda realizar monitoreo fetal en el momento del diagnóstico de hipertensión severa o preeclampsia.</p>	B
<p>Se recomienda desarrollar un plan de manejo para las mujeres con hipertensión severa o preeclampsia que incluya:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Momento y naturaleza de futuros monitoreos fetales. 	D

<ul style="list-style-type: none"> • Indicaciones fetales para la programación del parto y el uso de corticosteroides. • Cuándo discutir el caso con el equipo de neonatólogos, obstetras y anestesiólogos. 	
<p>Si se planea un manejo conservador de la hipertensión severa o preeclampsia, se recomienda realizar periódicamente los siguientes exámenes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecografía para evaluar el crecimiento fetal y el volumen de líquido amniótico. • Doppler feto-placentario. 	B
<p>Si se planea un manejo conservador de la hipertensión severa o preeclampsia, se recomienda realizar periódicamente una monitoreo electrónico fetal.</p>	D
<p>En mujeres con alto riesgo de preeclampsia se recomienda realizar monitoreo electrónico fetal únicamente si hay disminución de movimientos fetales.</p>	B

Un ensayo clínico controlado en Sudáfrica evaluó si el Doppler de arteria umbilical resultaba útil en el manejo de embarazos de alto riesgo. Las mujeres participantes se dividieron en 3 grupos. Uno de ellos incluyó a mujeres con hipertensión (n = 89), y fueron aleatorizadas a un grupo que contaba con los resultados del Doppler para el manejo médico frente a un grupo que no contaba con dichos resultados. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos respecto a la mortalidad materna (RR = 3,57; IC 95%: 0,42-30,73), el estrés fetal prenatal (RR = 1,79; IC 95%: 0,17-19,01) o la admisión a unidad de cuidado intensivo neonatal (RR = 0,97; IC 95%: 0,48-1,9) (127).

Una revisión sistemática que incluyó tres ECC evaluó el uso del monitoreo fetal frente a otras alternativas para la evaluación de la salud fetal. Las participantes fueron gestantes con alto y bajo riesgo, incluyendo mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo. No se encontraron diferencias sig-

1+

1+

nificativas con relación con mortalidad materna (OR = 2,65; IC 95%: 0,99-7,12) entre las mujeres monitorizadas y no monitorizadas (128). Una revisión sistemática de ECC evaluó la utilidad del perfil biofísico en embarazos de alto riesgo comparada con monitoreos convencionales. Se identificaron cuatro ECC con 2829 participantes y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las comparaciones (129).

1+

Según la evidencia identificada, el GDG considera que no hay justificación para recomendar el uso del Doppler de arteria umbilical en estas gestantes. No existe aún evidencia clara sobre el beneficio del uso rutinario del monitoreo fetal (cardiotocografía) aunque probablemente es la prueba diagnóstica de mayor uso durante el embarazo. El GDG y el consenso de expertos reconocen que su uso en la práctica clínica es necesario, pero que este debe ser racionalizado, principalmente relacionado con la percepción de movimientos fetales por la madre, en presencia de sangrado vaginal o dolor abdominal (2). Asimismo, la evidencia no respalda el uso del perfil biofísico como una prueba regular en mujeres con preeclampsia o algún trastorno hipertensivo del embarazo. Por último, la vigilancia fetal con ultrasonido para evaluar el crecimiento fetal y volumen de líquido amniótico debe ser solicitado de acuerdo con el riesgo individual de cada mujer embarazada (2).

15. ¿Cuál medicamento está contraindicado para el tratamiento de la hipertensión en mujeres en el periodo de posparto que se encuentren lactando?

<p>En pacientes que aún necesitan tratamiento antihipertensivo en el periodo posnatal se recomienda evitar el tratamiento con diuréticos si la mujer está alimentando a su hijo con leche materna.</p>	D
--	---

<p>Se recomienda informar a las mujeres que aún necesitan tratamiento antihipertensivo en el periodo posnatal que no se conocen efectos adversos sobre el recién nacido que recibe leche materna con los siguientes medicamentos antihipertensivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Labetalol. • Nifedipino. • Enalapril. • Captopril. • Atenolol. • Metoprolol. 	D
<p>Se recomienda informar a las mujeres que aún necesitan tratamiento antihipertensivo en el periodo posnatal que hay insuficiente evidencia sobre la seguridad en el recién nacido que recibe leche materna con los siguientes medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARA-II. • Amlodipino. • IECA diferentes a enalapril o captopril. 	D
<p>Se recomienda evaluar el bienestar del recién nacido al menos una vez al día por los primeros dos días después del nacimiento.</p>	D

La GPC de NICE adaptada para esta sección no encontró evidencia relacionada con medicamentos antihipertensivos en la lactancia, en especial de eventos adversos sobre los hijos de madres que se encuentren tomando algún tratamiento antihipertensivo y estén lactando. La GPC de NICE presenta algunos resultados de estudios de laboratorio que pueden sugerir, sin desenlaces clínicos, si determinado agente antihipertensivo podría ser excretado en la leche materna (2). Estos estudios reportan que los siguientes agentes fueron excretados en la leche materna o fueron encontradas concentraciones importantes en plasma sanguíneo de la madre o del hijo:

- Metildopa.
- Beta-bloqueadores: labetalol, propranolol, atenolol y metoprolol.

- Bloqueadores de canales de calcio: nifedipino y verapamilo.
- IECA: enalapril y captopril.
- Hidralazina.
- Diuréticos tiazídicos.

Es clara la limitación de la evidencia con relación a esta pregunta clínica. Sin embargo, con los resultados de los estudios *in vitro* presentados por la guía adaptada, el GDG realiza algunas recomendaciones a las mujeres que se encuentren lactando y requieran tratamiento antihipertensivo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

El trabajo científico de investigación, así como la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de Guías (GDG) de la Universidad Nacional de Colombia. Todos los miembros del GDG, así como las personas que han participado tanto en la colaboración experta y en la revisión externa, realizaron declaración de conflictos de interés previa a su participación. Esta Guía se publica con el permiso del Ministerio de Salud y Protección Social y el Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS). ISBN 978-958-57937-4-3.

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Las recomendaciones de esta Guía deben actualizarse en los próximos tres años a partir de su expedición o previamente en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen de manera significativa las recomendaciones aquí anotadas.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS).

* REPRESENTANTES DEL GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA - UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - ALIANZA CINETS

Giancarlo Buitrago-Gutiérrez, MD, MSc. Médico cirujano. Magíster en Epidemiología Clínica, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Alejandro Castro-Sanguino, MD. Médico cirujano. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Profesor Asociado, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. acastros@unal.edu.co

Rodrigo Cifuentes-Borrero, MD, MSc, PhD. Médico cirujano. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Doctor en Biología de la Reproducción. Profesor Emérito, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Martha Patricia Ospino-Guzmán, MD, MSc. Médica cirujana. Especialista en Epidemiología. Estudiante de Maestría en Salud Sexual y Reproductiva. Integrante del grupo de investigación de Salud Sexual y Reproductiva de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Ingrid Arévalo-Rodríguez, MSc, PhD (c). Epidemióloga Clínica, Universidad Nacional de Colombia. PhD (c) en Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Barcelona. Coordinadora General de Epidemiología Clínica de la Guía. Instructor asociado División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José-Hospital Infantil de San José. Bogotá, Colombia.

Pío Iván Gómez-Sánchez, MD, MSc, FACOG. Especialista en Obstetricia y Ginecología, y en Epidemiología. Magíster en Salud Sexual y Reproductiva. Profesor Titular y director del Grupo de Investigación en Salud Sexual y Reproductiva de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Líder general de la GPC. Bogotá, Colombia.

RECONOCIMIENTO A INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Las siguientes instituciones participaron en los consensos de expertos o reuniones de socialización de la GPC para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio: Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG), Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE), Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME), Asociación Colombiana de Facultades de Enfermería (ACOFAEN), Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral (ACEMI), Academia Nacional de Medicina, Colegio Médico Colombiano, Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas, Instituto Nacional de Salud, CAFAM IPS, Centro Médico Imbanaco, Clínica de Occidente, Clínica de la Mujer, Clínica del Norte, Clínica Materno Infantil Farallones, Clínica el Rosario, Clínica el Prado, Fundación Cardioinfantil, Fundación

Valle de Lili, Fundación Santafé de Bogotá, Hospital Militar, Hospital San José, Hospital Simón Bolívar, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Universidad de Antioquia, Universidad del Quindío, Universidad Libre, Universidad Surcolombiana.

REFERENCIAS

1. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:892-8. Epub 1988/04/01.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: NICE; 2010.
3. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001;20:IX-XIV. Epub 2002/06/05.
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health-National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010 [cited 2011 Sept 1]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/cg107>.
5. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Versión completa. Bogotá, Colombia: Alianza CINETS; 2013. Disponible en: http://www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=552.
6. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Versión para pacientes. Bogotá, Colombia: Alianza CINETS; 2013. Disponible en: http://www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=552.
7. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review

- of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:565. Epub 2005/03/04.
8. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ*. 2005;330:576-80. Epub 2005/03/12.
 9. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2008;12:iii-iv, 1-270. Epub 2008/03/12.
 10. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:7-22. Epub 2008/01/02.
 11. Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, Haddad JP, Lana AM, Costa FO. Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. *J Periodontol*. 2008;79:207-15. Epub 2008/02/07.
 12. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD004659. Epub 2007/04/20.
 13. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD006490. Epub 2007/04/20.
 14. Meher S, Duley L. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD006175. Epub 2006/10/21.
 15. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD004451. Epub 2007/01/27.
 16. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension*. 2005;45:86-91. Epub 2004/11/24.
 17. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD001059. Epub 2006/07/21.
 18. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD004227. Epub 2008/02/07.
 19. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:45 e1-7. Epub 2008/01/02.
 20. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD003402. Epub 2006/07/21.
 21. Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD006065. Epub 2006/07/21.
 22. 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(2):CD005939. Epub 2006/04/21.
 23. Meher S, Duley L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD005942. Epub 2006/04/21.
 24. Bonzini M, Coggon D, Palmer KT. Risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia in relation to working hours and physical activities: a systematic review. *Occup Environ Med*. 2007;64:228-43. Epub 2006/11/11.
 25. Antartani R, Ashok K. Effect of lycopene in prevention of preeclampsia in high risk pregnant women. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*. 2011;12:35-8.
 26. Banerjee S, Jeyaseelan S, Guleria R. Trial of lycopene to prevent pre-eclampsia in healthy primigravidas: results show some adverse effects. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:477-82. Epub 2009/06/17.
 27. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined vitamin C and E supplementation for the prevention of preeclampsia:

- a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65:653-67. Epub 2010/12/25.
28. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:818-26. Epub 2009/11/28.
 29. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;116:402-14. Epub 2010/07/29.
 30. Catov JM, Nohr EA, Bodnar LM, Knudson VK, Olsen SF, Olsen J. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1304-11. Epub 2009/04/18.
 31. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;204:503 e1-12. Epub 2011/05/03.
 32. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001059. Epub 2010/08/06.
 33. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health.* 2011;11 Suppl 3:S18. Epub 2011/04/29.
 34. Haugen M, Brantsaeter AL, Trostad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 2009;20:720-6. Epub 2009/05/20.
 35. Lambers MJ, Groeneweld E, Hoozemans DA, Schats R, Homburg R, Lambalk CB, et al. Lower incidence of hypertensive complications during pregnancy in patients treated with low-dose aspirin during in vitro fertilization and early pregnancy. *Hum Reprod.* 2009;24:2447-50. Epub 2009/07/18.
 36. Lin JH, Yang YK, Liu H, Lin QD, Zhang WY. Effect of antioxidants on amelioration of high-risk factors inducing hypertensive disorders in pregnancy. *Chin Med J (Engl).* 2011;123:2548-54. Epub 2010/11/03.
 37. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med.* 2010;362:1282-91. Epub 2010/04/09.
 38. Teran E, Hernandez I, Nieto B, Távora R, Ocampo JE, Calle A. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:43-5. Epub 2009/01/22.
 39. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103:769-77. Epub 2004/03/31.
 40. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24:117-23. Epub 2005/07/23.
 41. Saikul S, Wiriyasirivaj B, Charoenchinont P. First 4-hour urinary protein - creatinine ratio for diagnosis of significant proteinuria in preeclampsia. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 Suppl 4:S42-6. Epub 2007/08/30.
 42. Rinehart BK, Terrone DA, Larmon JE, Perry KG, Jr., Martin RW, Martin JN, Jr. A 12-hour urine collection accurately assesses proteinuria in the hospitalized hypertensive gravida. *J Perinatol.* 1999;19:556-8. Epub 2000/01/25.
 43. Waugh JJ, Bell SC, Kilby MD, Blackwell CN, Seed P, Shennan AH, et al. Optimal bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertensive pregnancy: a study of diagnostic accuracy. *BJOG.* 2005;112:412-7. Epub 2005/03/22.
 44. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104:367-71. Epub 2004/08/05.

45. Dwyer BK, Gorman M, Carroll IR, Druzin M. Urinalysis vs urine protein-creatinine ratio to predict significant proteinuria in pregnancy. *J Perinatol.* 2008;28:461-7. Epub 2008/02/22.
46. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F, Cardenas-Mondragon GM, Rivera-Leanos R, Isordia-Salas I, et al. Protein:creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chem.* 2007;53:1623-8. Epub 2007/07/31.
47. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy.* 1999;18:209-18. Epub 1999/12/10.
48. Wheeler TL, 2nd, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:465 e1-4. Epub 2007/05/01.
49. Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:268 e1-9. Epub 2008/09/06.
50. Jacobs M, Nassar N, Roberts CL, Hadfield R, Morris JM, Ashton AW. Levels of soluble fms-like tyrosine kinase one in first trimester and outcomes of pregnancy: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:77. Epub 2011/06/09.
51. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355:992-1005. Epub 2006/09/08.
52. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA.* 2005;293:77-85. Epub 2005/01/06.
53. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-83. Epub 2004/02/07.
54. Lynch AM, Murphy JR, Gibbs RS, Levine RJ, Giclas PC, Salmon JE, et al. The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117:456-62. Epub 2010/01/16.
55. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsal K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:466-76. Epub 2001/06/26.
56. Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, Dansereau J, Galerneau F, Wilson RD, et al. Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1366-71. Epub 2003/05/16.
57. Frusca T, Soregaroli M, Platto C, Enterri L, Lojacono A, Valcamonico A. Uterine artery velocimetry in patients with gestational hypertension. *Obstet Gynecol.* 2003;102:136-40. Epub 2003/07/10.
58. Ferrier C, North RA, Becker G, Cincotta R, Fairley K, Kincaid-Smith P. Uterine artery waveform as a predictor of pregnancy outcome in women with underlying renal disease. *Clin Nephrol.* 1994;42:362-8. Epub 1994/12/01.
59. Parretti E, Mealli F, Magrini A, Cioni R, Mecacci F, La Torre P, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:160-5. Epub 2003/08/09.
60. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:7-12. Epub 2000/04/25.
61. Caforio L, Testa AC, Mastromarino C, Carducci B, Ciampelli M, Mansueto D, et al. Predictive value of uterine artery velocimetry at midgestation in low- and

- high-risk populations: a new perspective. *Fetal Diagn Ther.* 1999;14:201-5. Epub 1999/07/27.
62. Asnafi N, Hajian K. Mid-trimester uterine artery Doppler ultrasound as a predictor of adverse obstetric outcome in high-risk pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50:29-32. Epub 2011/04/13.
 63. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66:225-39. Epub 2011/07/16.
 64. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001450. Epub 2010/08/06.
 65. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan KS, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med.* 2009;7:10. Epub 2009/03/26.
 66. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 2006;113:369-78. Epub 2006/03/24.
 67. Nisell H, Palm K, Wolff K. Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:19-23. Epub 2000/01/26.
 68. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26:447-62. Epub 2007/12/11.
 69. Thangaratinam S, Koopmans CM, Iyengar S, Zamora J, Ismail KM, Mol BW, et al. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:574-85. Epub 2011/03/02.
 70. Elhassan EM, Mirghani OA, Habour AB, Adam I. Methyldopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East Afr Med J.* 2002;79:172-5. Epub 2003/03/11.
 71. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam S. Randomised controlled trial of methyldopa and isradipine in preeclampsia—effects on uteroplacental and fetal hemodynamics. *J Perinat Med.* 1996;24:177-84. Epub 1996/01/01.
 72. Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, Moretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol.* 1987;70:323-7. Epub 1987/09/01.
 73. Sibai BM, Barton JR, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:879-84. Epub 1992/10/01.
 74. Jabeen M, Yakoob MY, Imdad A, Bhutta ZA. Impact of interventions to prevent and manage preeclampsia and eclampsia on stillbirths. *BMC Public Health.* 2011;11 Suppl 3:S6. Epub 2011/04/29.
 75. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11):CD000025. Epub 2010/11/12.
 76. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD007388. Epub 2010/08/06.
 77. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:818-22. Epub 1994/09/01.
 78. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1990;76:1070-5. Epub 1990/12/01.
 79. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG.* 2003;110:27-32. Epub 2002/12/31.
 80. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in

- the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:513-20. Epub 2004/08/11.
81. van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, van der Post JA, Bonsel GJ, Treffers PE. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;76:31-6. Epub 1998/03/03.
 82. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354:2443-51. Epub 2006/06/09.
 83. Tabacova S, Little R, Tsong Y, Vega A, Kimmel CA. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12:633-46. Epub 2004/02/07.
 84. Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol*. 1992;80:429-32. Epub 1992/09/01.
 85. Lip GY, Churchill D, Beevers M, Auckett A, Beevers DG. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet*. 1997;350:1446-7. Epub 1997/11/26.
 86. Velazquez-Armenta EY, Han JY, Choi JS, Yang KM, Nava-Ocampo AA. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a case report and systematic review of the literature. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26:51-66. Epub 2007/04/25.
 87. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:960-6; discussion 6-7. Epub 1990/04/01.
 88. Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, Johnson JW. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *Int J Gynaecol Obstet*. 1987;25:35-40. Epub 1987/02/01.
 89. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ*. 1990;301:587-9. Epub 1990/09/22.
 90. Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150:831-5. Epub 1984/12/01.
 91. El Guindy AA, Nabhan AF. A randomized trial of tight vs. less tight control of mild essential and gestational hypertension in pregnancy. *J Perinat Med*. 2008;36:413-8. Epub 2008/07/09.
 92. Magee LA, von Dadelszen P, Chan S, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, et al. The Control of Hypertension In Pregnancy Study pilot trial. *BJOG*. 2007;114:770, e13-20. Epub 2007/05/23.
 93. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:87-92. Epub 2000/02/16.
 94. Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):CD006907. Epub 2011/07/08.
 95. Paternoster DM, Stella A, Mussap M, Plebani M, Gambaro G, Grella PV. Predictive markers of pre-eclampsia in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;66:237-43. Epub 1999/12/02.
 96. Calvert SM, Tuffnell DJ, Haley J. Poor predictive value of platelet count, mean platelet volume and serum urate in hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;64:179-84. Epub 1996/02/01.
 97. Anumba DO, Lincoln K, Robson SC. Predictive value of clinical and laboratory indices at first assessment in women referred with suspected gestational hypertension. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29:163-79. Epub 2010/04/07.
 98. Cruickshank DJ, Robertson AA, Campbell DM, MacGillivray I. Does labetalol influence the development of proteinuria in pregnancy hypertension? A randomised controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;45:47-51. Epub 1992/06/16.
 99. Pickles CJ, Broughton Pipkin F, Symonds EM. A randomised placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced

- hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:964-8. Epub 1992/12/01.
100. Pickles CJ, Symonds EM, Broughton Pipkin F. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:38-43. Epub 1989/01/01.
101. Rubin PC, Butters L, Clark DM, Reynolds B, Sumner DJ, Steedman D, et al. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet.* 1983;1:431-4. Epub 1983/02/26.
102. Plouin PF, Breart G, Llado J, Dalle M, Keller ME, Goujon H, et al. A randomized comparison of early with conservative use of antihypertensive drugs in the management of pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:134-41. Epub 1990/02/01.
103. el-Qarmalawi AM, Morsy AH, al-Fadly A, Obeid A, Hashem M. Labetalol vs. methyldopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;49:125-30. Epub 1995/05/01.
104. Bharathi KN, Prasad KVSRG, Jagannath P, Nalini KS. A comparison of nifedipine with methyldopa for control of blood pressure in mild to moderate pregnancy induced hypertension. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2010;4:2406-9.
105. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG.* 2007;114:300-9. Epub 2006/12/15.
106. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG.* 2007;114:289-99. Epub 2006/12/15.
107. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD000127. Epub 2010/12/15.
108. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):CD000128. Epub 2010/10/12.
109. Duley L, Gulmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9):CD002960. Epub 2010/09/09.
110. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD001449. Epub 2006/07/21.
111. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:955-60. Epub 2003/10/25.
112. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, Lopez JC. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:157-62. Epub 2006/04/20.
113. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:858-61. Epub 1999/10/16.
114. Hennessy A, Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Henderson-Smart DJ, Gillin AG, et al. A randomised comparison of hydralazine and mini-bolus diazoxide for hypertensive emergencies in pregnancy: the PIVOT trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47:279-85. Epub 2007/07/14.
115. Manzur-Verastegui S, Mandeville PB, Gordillo-Moscoso A, Hernandez-Sierra JF, Rodriguez-Martinez M. Efficacy of nitroglycerine infusion versus sublingual nifedipine in severe pre-eclampsia: a randomized, triple-blind, controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35:580-5. Epub 2007/12/12.
116. Raheem IA, Saaid R, Omar SZ, Tan PC. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *BJOG.* 2011;119:78-85. Epub 2011/10/12.
117. Rep A, Ganzevoort W, Van Wassenaer AG, Bonsel GJ, Wolf H, De Vries JI. One-year infant outcome in women with early-onset hypertensive disorders of pregnancy. *BJOG.* 2008;115:290-8. Epub 2007/11/01.

118. Visser W, van Pampus MG, Treffers PE, Wallenburg HC. Perinatal results of hemodynamic and conservative temporizing treatment in severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;53:175-81. Epub 1994/03/15.
119. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD004454. Epub 2006/07/21.
120. Tukur J, Umar NI, Khan N, Musa D. Comparison of emergency caesarean section to misoprostol induction for the delivery of antepartum eclamptic patients: a pilot study. *Niger J Med.* 2007;16:364-7. Epub 2007/12/18.
121. Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol.* 1999;93:485-8. Epub 1999/04/24.
122. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gomez-Marin O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1210-3. Epub 1998/11/20.
123. Matchaba PT, Moodley J. WITHDRAWN: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD002076. Epub 2009/07/10.
124. Fonseca JE, Mendez F, Catano 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;193:1591-8. Epub 2005/11/02.
125. Isler CM, Magann EF, Rinehart BK, Terrone DA, Bass JD, Martin JN, Jr. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;80:291-7. Epub 2003/03/12.
126. 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. Epub 2010/09/09.
127. Pattinson RC, Norman K, Odendaal HJ. The role of Doppler velocimetry in the management of high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:114-20. Epub 1994/02/01.
128. Pattison N, McCowan L. WITHDRAWN. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD001068. Epub 2010/01/22.
129. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD000038. Epub 2008/02/07.