



## Guía de Asistencia Práctica\*

### Trastornos hipertensivos en la gestación

*Hypertensive disorders in pregnancy*

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

#### JUSTIFICACIÓN

Los trastornos hipertensivos durante la gestación afectan hasta a un 10% de las gestaciones y comprenden un espectro que va desde la hipertensión crónica hasta la eclampsia. La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica caracterizada por la existencia de un daño endotelial que precede al diagnóstico clínico y afecta a alrededor de un 3% de las gestaciones en el mundo, con una importante morbimortalidad materna y no neonatal (1), principalmente debida a la necesidad de una finalización pretérmino de la gestación y a su asociación con el crecimiento intrauterino restringido (CIR) (2). Además de las complicaciones iniciales, secundarias al bajo peso al nacer y la prematuridad, también hay un aumento de las complicaciones a medio y largo plazo en relación al desarrollo neurológico y otras patologías en la edad adulta de origen cardiovascular o diabetes mellitus (DM) (3).

En los países desarrollados, la PE es la segunda causa de mortalidad materna (4). Cuando se investigan las causas de dicha mortalidad, se apuntan como la causa del desenlace adverso materno por un lado la falta de diagnóstico y, por otro, la falta de previsión de acontecimientos desfavorables en la mayoría de los casos. Todo esto pone en evidencia la falta de buenas herramientas diagnósticas cuando aparece un cuadro sugestivo de PE en la gestación (5).

Este hecho se debe a que el diagnóstico clínico de la PE se basa en la determinación de signos y síntomas no específicos, principalmente la hipertensión y la proteinuria, que en realidad se presentan en la fase más tardía de la enfermedad (6). El grado de hipertensión materna, la presencia o no de proteinuria, signos y síntomas de daño renal o hepático, la afectación neurológica y la presencia o no de alteraciones bioquímicas son variables, y según estas características se define la gravedad de la enfermedad materna (7-9).

La incidencia de la PE aumenta con el incremento global de la edad materna, la obesidad, las técnicas de reproducción asistida y las comorbilidades médicas que predisponen a dicha enfermedad, como la diabetes, la hipertensión y la enfermedad renal. Se estima que afecta a entre un 1-2% de los embarazos en nuestro medio (10,11). El 75% de los casos son leves y el 25% severos. Los casos de PE precoz son el 10% del total (12). Las consecuencias de la enfermedad no acaban con la finalización de la gestación, sino que las mujeres que han sufrido PE tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares durante toda la vida y se han postulado algunas recomendaciones específicas a estas mujeres para su prevención y diagnóstico precoz (13).

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos de la PE, incluyendo la isquemia uteroplacentaria crónica, ciertos procesos de inadaptación inmunológica, toxicidad

\*Las Guías de Asistencia Práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.

de las lipoproteínas de muy baja densidad, procesos de impronta genética, aumento de la apoptosis o necrosis de los trofoblastos y una exagerada inflamación materna en respuesta a los trofoblastos deportados.

En los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad con la aparición de nuevas herramientas de predicción, diagnósticas y de prevención (9). En la actualidad se sabe que en las mujeres que desarrollarán PE existe un trastorno de la placenta que se caracteriza por un desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos (14). Los niveles elevados de tirosina quinasa 1 soluble similar al FMS (sFlt-1), un inhibidor del factor de crecimiento endotelial, la reducción del factor de crecimiento placentario (PlGF) y, por lo tanto, un aumento del ratio sFlt-1/PlGF, se han reportado tanto en mujeres con PE establecida como en las mujeres antes del desarrollo de la enfermedad (15). Así pues, se reconocen como útiles para descartar la PE, y se han propuesto el uso de estos marcadores para el diagnóstico de mujeres con sospecha de PE (16,17). Por otra parte, existen métodos para la detección de pacientes de riesgo desde el primer trimestre de la gestación mediante algoritmos combinados de la historia clínica materna con parámetros biofísicos (presión arterial [PA], doppler de las arterias uterinas) y bioquímicos (proteína A plasmática asociada al embarazo [PAPP-A], PlGF) con una sensibilidad y especificidad alta especialmente para la predicción de PE precoz. En las gestantes seleccionadas mediante dicho algoritmo, la profilaxis con ácido acetilsalicílico (AAS) a bajas dosis se ha mostrado efectiva en la reducción del desarrollo de la enfermedad asociada también a una menor morbilidad neonatal.

## OBJETIVOS

La Guía de Asistencia Práctica (GAP) SEGO “*Trastornos hipertensivos en la gestación*” tiene como objetivo ser una herramienta de consenso de las líneas básicas de actuación en la definición, predicción, diagnóstico, manejo y tratamiento de esta enfermedad. Las recomendaciones emitidas en la guía no agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en los diferentes departamentos y servicios hospitalarios.

## POBLACIÓN DIANA

Las indicaciones de esta GAP se aplican especialmente a gestaciones únicas. La elevada morbilidad materna y la asociación con CIR hacen que se deba tener en consideración otras GAP, como la del feto con restricción de crecimiento, para un correcto control de las pacientes (18).

En las gestaciones múltiples, las definiciones y el diagnóstico de la enfermedad es igual que en las gestaciones

únicas. La incidencia de trastornos hipertensivos es mayor en gestaciones múltiples y, por tanto, deben ser consideradas gestaciones de alto riesgo de desarrollo de complicaciones hipertensivas y, en consecuencia, de monitorización cercana de la aparición de signos o síntomas. Sin embargo, los algoritmos de cribado del primer trimestre que se presentan son válidos únicamente en gestaciones únicas, así como el uso de los factores angiogénicos en el segundo y tercer trimestre, que no han sido validados en gemelares (19). Por otra parte, la evidencia acerca de profilaxis con AAS es débil (20).

## DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN

### Definiciones básicas

**Hipertensión arterial (HTA) durante la gestación:** presencia de una presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, en dos tomas separadas al menos 4 horas en el mismo brazo (con la metodología explicada en el Anexo 1). Se considera en rango de gravedad si: PAS  $\geq 160$  mmHg y/o PAD  $\geq 110$  mmHg.

**Proteinuria:** presencia de proteinuria, en ausencia de infección de orina y/o contaminación, mediante alguna de las siguientes opciones:

- Cociente proteína/creatinina  $\geq 30$  mg/ $\mu$ mol (opción preferente) (21).
- Proteínas en orina de 24 horas  $\geq 300$  mg (0,3 g).
- $\geq 2+$  en tira reactiva de orina.
- Si se usa orina de 24 horas, se debe solicitar la excreción de creatinina para comprobar que se ha recogido adecuadamente. Se debe sospechar la presencia de proteinuria significativa cuando presente una proteinuria cualitativa  $> 1+$  (22). La proteinuria se debe chequear de forma rutinaria en cada trimestre de la gestación. La forma más adecuada de evaluar la proteinuria en una paciente con bajo riesgo de PE es mediante el test en orina con tira reactiva, de forma visual o automatizada. La presencia de proteinuria cualitativa  $1+$  en ausencia de infección se debe comprobar siempre con un cociente proteína/creatinina o con orina de 24 horas. Si el cociente proteína/creatinina es  $\geq 30$  mg/mmol no es necesario comprobar con orina de 24 horas para confirmar el diagnóstico. Una vez que tengamos el diagnóstico de proteinuria, no es necesaria su monitorización, dado que aporta poco valor a la estratificación de la severidad del trastorno y, por otra parte, no se incluye en las consideraciones de PE grave. La única situación en la que el grado de proteinuria añadiría impacto en el manejo sería en la asociación de síndrome

nefrótico; por lo tanto, solo si el cociente proteína/creatinina es  $> 230 \text{ mg}/\mu\text{mol}$  se realizará proteinuria en orina de 24 horas (23).

En el caso de pacientes con proteinuria sin hipertensión, deben ser seguidas estrictamente para detectar el desarrollo de la PE o de la patología renal, pero no tratadas como PE. Aproximadamente un 50% de mujeres con estas características desarrollarán PE en el curso de la gestación (23).

**CIR:** feto con:

- Peso fetal estimado (PFE) entre el percentil (p) 3 y p 10 con alteración doppler (arterias uterinas  $> p 95$  o índice cerebroplacentario  $< p 5$ , o arteria cerebral media  $< p 5$ , o arteria umbilical  $> p 95$ ).
- PFE  $< p 3$  independientemente de doppler feto-materno (24).

### Clasificación

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) asume los criterios de la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) (23):

- **Hipertensión previa a la gestación:** HTA o presente en las primeras 20 semanas. Se asume que se trata de hipertensión crónica no diagnosticada previamente.
- **Hipertensión crónica:** HTA presente antes de la gestación o diagnosticada antes de la semana 20 de gestación. Puede ser primaria (esencial) o secundaria a otros procesos.
- **Hipertensión gestacional (HG):** HTA de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación (SG). No asocia proteinuria ni otro signo de PE. Un 25% de los casos puede progresar a PE.
- **PE:** HTA de nueva aparición después de las 20 semanas asociada a al menos uno de los siguientes criterios:
  - **Proteinuria.**
  - **Disfunción orgánica materna clínica o analítica:** cuando está presente al menos uno de los criterios de la Tabla I. Si se cumple este criterio, se clasificaría como PE con criterios de gravedad.
  - **Disfunción útero placentaria:** CIR, definido como PFE por debajo del p 3 para la edad gestacional (EG) y/o PFE  $< p 10$  con aumento de resistencia en la arteria umbilical (índice de pulsatilidad doppler  $> p 95$ ) y/o aumento de resistencia en las arterias uterinas (índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas [IPmAut]  $> p 95$ ) (8).
- **PE sobreañadida a hipertensión crónica:** empeoramiento brusco de la HTA o aparición o empeora-

miento de proteinuria o aparición de signos o síntomas de afectación multiorgánica en una paciente con HTA crónica o proteinuria previa.

- **Eclampsia:** asociación de convulsiones a PE, no siendo atribuibles a otras etiologías: accidente vascular cerebral (AVC), tumoraciones, infecciosas, metabólicas, etc.
- **Síndrome de HELLP:** forma grave de PE. Se define por criterios analíticos: anemia hemolítica + elevación de enzimas hepáticas + plaquetopenia:
  - **Elevación de las transaminasas** (por encima del doble del límite alto de la normalidad).
  - **Trombocitopenia** ( $< 100.000/\text{dl}$ ).
  - **Hemólisis** (esquistocitosis, elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH)  $> 600 \text{ UI/l}$ , aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina).
- **Otros trastornos hipertensivos:**
  - **Hipertensión de bata blanca:** HTA elevada en la consulta, con límites dentro de la normalidad de forma ambulatoria. ( $< 135/85$ ) (23).
  - **Hipertensión transitoria:** detección únicamente de una cifra de HTA con valores de hipertensión que no se confirman con una segunda toma, probablemente debido a fenómenos ambientales.
  - **Hipertensión "enmascarada":** HTA elevada en domicilio que se mantiene en límites normales en la consulta.

En la literatura se describe otro tipo de clasificación de la PE según el momento de finalización. Dicha clasificación

**Tabla I.**

Signos y síntomas de disfunción orgánica materna

<b>Clínicos</b>	Alteraciones neurológicas (alteraciones visuales persistentes, estupor, cefalea o clonus)
	Epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho
	Oliguria ( $< 30\text{-}35 \text{ ml/h}$ o $< 500 \text{ ml}/24 \text{ h}$ )
<b>Analíticos</b>	Insuficiencia renal (creatinina en sangre $\geq 90 \mu\text{mol/l}$ o $1 \text{ mg/dl}$ )
	Elevación de las transaminasas (por encima del doble del límite alto de la normalidad)
	Trombocitopenia ( $< 100.000/\mu\text{dl}$ )
	Hemólisis (esquistocitosis, elevación LDH $> 600 \text{ UI/l}$ , aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina)
	CID (aumento TP o del dímero-D, disminución del fibrinógeno)

LDH: lactato deshidrogenasa; CID: coagulación intravascular diseminada; TP: tiempo protrombina.

se establece por consenso de expertos como clasificación fisiopatológica, siendo utilizada principalmente a nivel de investigación.

1. PE precoz: antes de la semana 32 o de la semana 34 (según autores).
2. PE pretérmino: antes de la semana 37.
3. PE a término: después de la semana 37.

**METODOLOGÍA EN LA BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA**

Esta GAP se ha desarrollado de acuerdo a una adaptación de la metodología aconsejada para la elaboración de Guías de Práctica Clínica por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, descrita en el Anexo 5.

**RECOMENDACIONES**

**Cribado de preeclampsia en el primer trimestre**

Actualmente, el cribado de PE en el primer trimestre de embarazo está justificado debido a que se ha demostrado que la administración de AAS a dosis baja antes de la semana 16 reduce la posibilidad de desarrollar la enfermedad antes de la semana 37 de gestación (8,25).

**Cribado de preeclampsia en gestaciones únicas**

En los últimos años, el esfuerzo se ha centrado en encontrar una combinación de múltiples parámetros con el objetivo de planificar un control apropiado de la gestación y de implementar determinadas estrategias preventivas.

De esta manera, se han propuesto diversos modelos de cribado de PE en el primer trimestre, que abarcan desde la mera valoración de factores de riesgo maternos hasta modelos predictivos multivariantes más complejos, basados en factores maternos, bioquímicos y biofísicos. La utilización de cualquiera de los modelos, desde los más sencillos a los más sofisticados, dependerá de las condiciones asistenciales de cada centro, variando la tasa de detección (TD) y la tasa de falsos positivos (TFP) en función del modelo seleccionado.

**CRIBADO BASADO EN FACTORES MATERNOS**

En la Tabla II se exponen los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de PE. Actualmente se consideran mujeres de “alto riesgo” para desarrollar PE aquellas que tienen al menos un factor de los considerados de riesgo

elevado, o 2 o más factores de riesgo moderado (26). Utilizando este método de cribado, la TD para PE pretérmino es del 39% y de PE a término del 34%, para una TFP del 10%.

**Tabla II.**  
Factores de riesgo materno de PE (9,26)

Riesgo elevado	Riesgo moderado
Trastorno hipertensivo del embarazo en gestación anterior	Primigesta
Patología renal previa	Edad materna ≥ 40 años
Lupus eritematoso sistémico	Periodo intergenésico > 10 años
Síndrome antifosfolípido	IMC > 35 kg/m <sup>2</sup> (primera visita de gestación)
DM	Historia familiar de PE
HTA crónica	Gestación múltiple

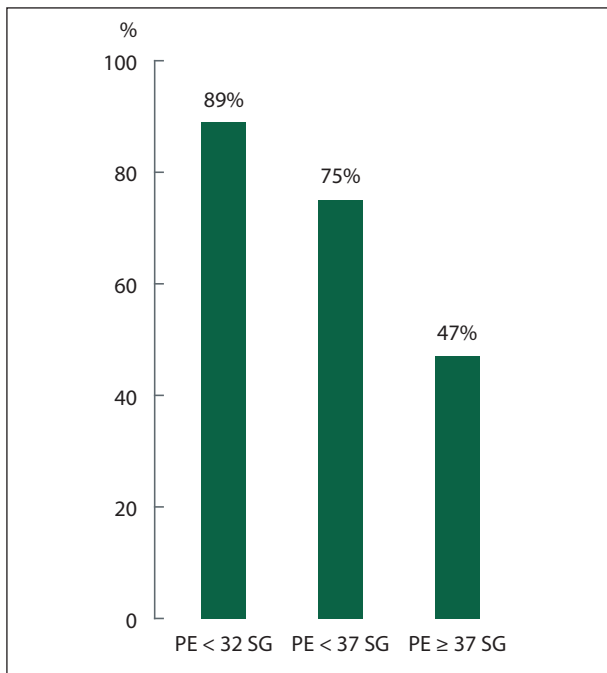
DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal.

**CRIBADO BASADO EN MODELOS MULTIVARIANTES**

Además de la historia clínica, se ha visto que la combinación de marcadores biofísicos, como la toma de la PA y la medición del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAUt), junto con marcadores bioquímicos, como el PIGF o la PAPP-A, aumentan la TD. Para ello, se han desarrollado algoritmos que estiman el riesgo individual de desarrollar PE que requiera parto antes de una determinada EG, combinando el riesgo *a priori* según factores de riesgo maternos con los marcadores biofísicos y bioquímicos.

Un modelo de cribado está basado en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 35.948 gestaciones únicas a las 11-13 semanas, desarrollándose un algoritmo que permite calcular el riesgo individual de PE para cada paciente. Para ello, las características maternas constituyen el riesgo *a priori* que, combinado con los marcadores biofísicos y bioquímicos, consigue una TD de PE que requiere parto antes de la semana 32, 37 y después de la semana 37 del 89%, 75% y 47% respectivamente, para una TFP del 10% (Figura 1) (27). Dicho algoritmo se validó externamente en un estudio multicéntrico del mismo grupo en 8.775 gestaciones únicas obteniéndose resultados similares, siendo la TD de PE pretérmino del 75% (índice de confianza [IC] 95%: 62-85) y para PE a término del 43% (IC95%: 35-50), para una TFP del 10% (28).

Otro modelo de cribado propuesto se basa en un algoritmo en el que se incluyeron 5.170 pacientes, cribadas prospectivamente a las 11-13 semanas, y que combina



**Figura 1.** TD de gestación para TFP del 10%. PE: preeclampsia; SG: semanas de gestación; TD: tasa de detección; TFP: tasa de falsos positivos.

la historia materna con la presión arterial media (PAM), IPAUt y PAPP-A. Según dicho modelo, para una TFP del 10% la TD para PE que requiere parto antes de la semana 34 fue del 75%, y para aquella que permite la finalización del embarazo más allá de las 34 semanas del 53% (29). Este modelo también fue validado externamente con 4.203 pacientes, obteniendo una TD para PE < 34 semanas del 86% (IC95%: 71-96) y para PE > 34 semanas del 43% (IC95%: 38-51), para una TFP del 10% (30).

Recientemente se ha publicado un estudio español con 6.893 gestantes, basado en distribuciones multiparamétricas gaussianas, que muestra buenos resultados para la predicción de la PE precoz realizando la determinación bioquímica del PIGF de forma simultánea a la del cribado de aneuploidías entre las semanas 8+0 y 13+6. Reporta una TD del 94% para una TFP del 10% (área bajo la curva [AUC]:0,96 [IC95%: 0,94-0,98]). La adición de la determinación del PIGF en las variables biofísicas mejora el rendimiento diagnóstico del 59 al 94% (31).

En la Tabla III se exponen las diferentes TD según la EG y la combinación de los diferentes marcadores.

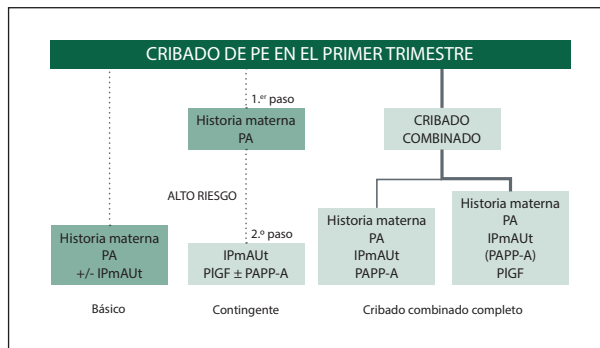
La etiopatogenia de la PE y la posibilidad de poder prevenirla, aunque sea parcialmente en algunos casos, nos obliga a valorar tempranamente la posibilidad de que una gestante pueda padecerla durante la gestación. El primer trimestre es la ventana de actuación en su prevención, por lo que cada institución debe asumir un modelo de cribado que pueda adaptarse a los medios que disponga y a sus circunstancias organizativas. La figura 2 muestra diversas estrategias de cribado, desde un modelo básico,

**Tabla III.**  
TD de PE (28). TD IC95% para una TFP del 10%

Método cribado	PE < 34	PE < 37	PE global
Historia materna	58 (49-67)	50 (44-56)	41 (38-44)
PAPP-A	60 (51-69)	55 (49-61)	44 (40-47)
PIGF	73 (64-81)	66 (60-72)	47 (43-50)
PAPP-A, PIGF	77 (69-84)	67 (61-73)	48 (45-51)
PAM	65 (56-73)	60 (54-66)	48 (45-51)
IPAUt	70 (61-78)	59 (53-65)	44 (41-47)
PAM, IPAUt	80 (71-86)	70 (65-76)	52 (49-55)
PAM, IPAUt, PAPP-A	80 (71-86)	68 (62-74)	52 (48-55)
PAM, IPAUt, PIGF	89 (81-94)	77 (71-82)	54 (51-57)
PAM, IPAUt, PAPP-A, PIGF	88 (81-93)	75 (69-80)	54 (50-56)

TD: tasa de detección; TFP: tasa de falsos positivos; PE: preeclampsia; PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo; PAM: presión arterial media; IPAUt: índice de pulsatilidad de las arterias uterinas; PIGF: factor de crecimiento placentario.

donde es necesaria una anamnesis completa y dirigida a descartar factores de riesgo maternos y una toma de PA al menos. No realizar una anamnesis dirigida disminuye de forma importante la sensibilidad de la prueba. Otro modelo más complejo introduciría la contingencia en el cribado, realizando un primer escalón universal con esos mismos datos, para seleccionar una población de riesgo a la que hacer una determinación de PIGF o un estudio doppler de arterias uterinas en un segundo tiempo, con el fin de abaratar costes, aunque probablemente con más



**Figura 2.** Estrategias de cribado de PE en el primer trimestre. PE: preeclampsia; PA: presión arterial; IPAUt: índice de pulsatilidad media de las arterias uterinas; PIGF: factor de crecimiento placentario; PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo.

complejidad organizativa. Por último, se puede aplicar el modelo multivariante completo descrito por diversos autores, incluyendo la PAPP-A disponible para el cribado combinado de aneuploidías o añadiendo el PIGF sin necesidad de realizar PAPP-A, incrementando así la TD.

**Cribado de preeclampsia en gestación gemelar**

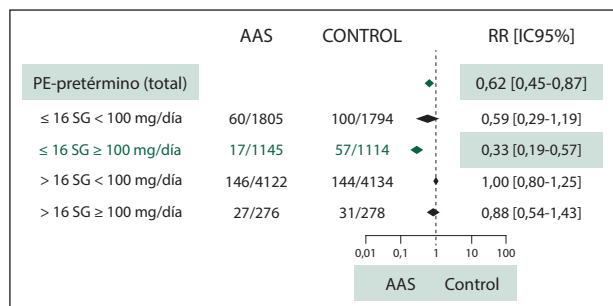
La incidencia de PE es 3-4 veces superior a la gestación única. El cribado de PE descrito previamente puede adaptarse a la gestación gemelar con una TD alta, pero con una TFP también alta. Para un punto de corte de 1 en 75 para PE pretérmino, la TD fue del 77% para PE pretérmino y 57% para PE a término, con una TFP del 13% (32). Por todo ello no existe evidencia clara para su recomendación.

**Prevención de la preeclampsia**

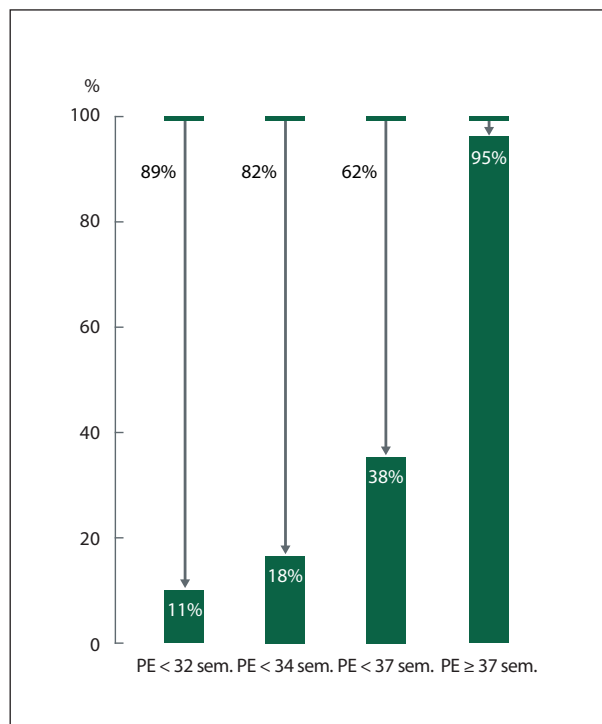
**Ácido acetilsalicílico**

Diferentes estudios publicados en la última década ponen de manifiesto que la administración de AAS a una dosis de al menos 100 mg en mujeres de alto riesgo de desarrollar PE antes de la semana 16 podría reducir la incidencia de la enfermedad (33-38) (Figura 3). (Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil).

El mayor nivel de evidencia publicado acerca de la capacidad del AAS para la prevención de PE lo encontramos en el estudio ASPRE (25). Aquellas mujeres con un riesgo mayor de 1 entre 100 participaron en el ensayo aleatorizado doble ciego con AAS (150 mg/día) versus placebo desde la semana 11-14 hasta la semana 36. El uso de AAS se asoció a un 62% de reducción en la incidencia de PE pretérmino, sin hallarse una reducción de la incidencia significativa en el riesgo de PE a término (25) (Figura 4). (Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte).



**Figura 3.** Metaanálisis del efecto protector del AAS sobre la PE según la EG y la dosis (33-38). AAS: ácido acetilsalicílico; PE: preeclampsia; SG: semanas de gestación; RR: riesgo relativo; IC: índice de confianza; EG: edad gestacional.



**Figura 4.** Tasa de prevención de PE. PE: preeclampsia; Sem.: semanas.

No obstante, según publicaciones recientes la administración de AAS antes de las 11 semanas no reduce el riesgo de PE, HG o restricción del crecimiento, aunque podría reducir el riesgo de parto pretérmino. Se necesitan estudios aleatorizados para confirmar dichos hallazgos (39).

**Seguridad y riesgos del ácido acetilsalicílico durante el embarazo**

Aunque aproximadamente el 10% de las mujeres que reciben AAS a bajas dosis refiere síntomas gastrointestinales, no hay evidencia de que se incremente ningún tipo de sangrado materno (40,41). De manera similar, la mejor evidencia disponible sugiere que el uso de > 100 mg/día de AAS iniciado antes de la semana 16 no aumenta el riesgo de *abruptio placentae* ni de hemorragia anteparto (42). Tampoco se han observado efectos adversos adicionales, relacionados con la anestesia epidural, en mujeres que toman AAS a bajas dosis en comparación con placebo (40). Si durante la toma de AAS ocurriese un sangrado vaginal, se debe valorar cuidadosamente, aunque no es necesario que cese el tratamiento. (Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte).

En relación a las complicaciones fetales, varios estudios prospectivos y de casos-control no han encontrado asociación entre el consumo diario de 60-150 mg de AAS durante el tercer trimestre del embarazo y el cierre pre-



matureo del ductus arterioso (43-45), ni un incremento en el riesgo de hemorragia intraventricular u otros sangrados neonatales (46).

Un argumento en contra del cribado para PE sería que, si el AAS a bajas dosis es seguro durante el embarazo, bien se podría dar a toda la población gestante. Sin embargo, aunque los efectos adversos pueden pasar desapercibidos cuando se trata a una pequeña proporción de la población, estos pueden hacerse aparentes cuando se administra a un número mayor de pacientes. Un estudio de cohortes poblacional realizado en Italia incluyó 186.425 individuos tratados con AAS a bajas dosis, en comparación con 186.425 controles. Se encontró que la tasa de hospitalización debida a sangrado gastrointestinal mayor o hemorragia cerebral era significativamente más alta tras el inicio del tratamiento (AAS riesgo relativo [RR] 5,58 [IC95%: 5,39-5,77] vs. control RR 3,60 [IC95%: 3,48-3,72]) (47). Por lo tanto, es importante seleccionar al subgrupo de gestantes que tienen un riesgo mayor de desarrollar PE.

### Otros tratamientos

La administración de suplementos de calcio a altas dosis ( $\geq 1$  g/día) podría reducir el riesgo de PE y parto pretérmino en mujeres con ingesta baja de calcio. Dicho efecto del tratamiento podría estar sobrestimado debido a los efectos de los estudios pequeños o al sesgo de publicación. Por lo tanto, estos hallazgos deben ser confirmados por ensayos más amplios y de alta calidad (48).

### Diagnóstico y manejo ante la sospecha clínica de preclampsia

En general, ante una gestante que en el segundo trimestre presenta unas cifras de PAS  $\geq 140$  mmHg o PAD  $\geq 90$  mmHg hemos de realizar un despistaje de PE, bien objetivando proteinuria significativa, bien detectando alguna de las condiciones clínicas asociadas. Se considera en rango de gravedad si la PAS  $\geq 160$  mmHg y/o la PAD  $\geq 110$  mmHg, o ante la presencia de los signos y síntomas de disfunción orgánica materna previamente descritos en la tabla I.

Ante la sospecha clínica de esta enfermedad se debe realizar un seguimiento intensivo de la gestante, informando a esta de la clínica asociada a la patología y recomendando control ambulatorio de la PA o ingreso si procede.

El manejo clínico tradicional, aún imprescindible en nuestra práctica diaria, tiene como principal limitación la dificultad para estratificar el riesgo de la gestante en base a parámetros clínicos, dada la variabilidad en la manifestación del cuadro.

En los últimos años, la introducción de la determinación de factores angiogénicos ha posibilitado una mejora en el

diagnóstico de la PE, en su manejo y, como consecuencia de ello, del pronóstico de la enfermedad, tanto para la madre como para su criatura.

Conocemos que la producción placentaria excesiva de la sFlt-1 (también conocida como receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]), un antagonista del VEGF, así como una disminución del PlGF contribuyen a la patogénesis de la PE (49).

La relación entre el incremento en los niveles de suero de sFlt-1 y la reducción en los niveles de PlGF se puede evaluar mediante la valoración de dichos marcadores angiogénicos, bien de forma aislada, bien relacionándolos entre sí. La forma más frecuente de uso en la actualidad es mediante el cociente o ratio entre sFlt-1 y PlGF.

Un aumento en el valor del ratio sFlt-1/PlGF se correlaciona con un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria, cuyo diagnóstico no solo incluye la PE, sino también el CIR, el desprendimiento de placenta normalmente inserta o la muerte fetal (14).

Esta información facilita la identificación y el diagnóstico de las mujeres en situación de riesgo, evitando potencialmente ingresos y pruebas innecesarias al 80% de pacientes que hubiéramos considerado de alto riesgo de PE, pero que no hubieran acabado desarrollando la enfermedad (50). De esta forma, el ratio sFlt-1/PlGF es un marcador útil para ayudar al diagnóstico de la PE (17,51) y, lo que es más importante, nos ayuda a estratificar las pacientes en función del riesgo de resultados maternos y/o fetales derivados de la insuficiencia placentaria (15,52).

Ya al inicio de esta GAP se ha hablado de la utilidad de los marcadores angiogénicos, especialmente el PlGF, en el cribado de la PE en primer trimestre en el contexto de los modelos predictivos multivariantes. Sin embargo, aunque existen otros modelos predictivos de PE para el segundo y tercer trimestre, el uso de estos marcadores bioquímicos en la actualidad se basa fundamentalmente en la valoración de resultados según distintos puntos de corte.

#### 6.3.1. Uso de factor de crecimiento placentario de forma aislada

Aunque su utilización como marcador aislado tenía resultados prometedores, en el contexto de dispositivos *point of care* (Alere TriajeTM) se ha discontinuado su comercialización.

#### Uso del ratio sFlt-1/PlGF

En la actualidad se ha impuesto el uso de los factores angiogénicos mediante la incorporación del ratio sFlt-1/PlGF a través de plataformas analíticas automatizadas

(Elecsys Immunoassay sFlt-1/PlGF Ratio de Roche Diagnostics y BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE Ratio de ThermoFisher Scientific).

Aunque la mayoría de los estudios realizados en el segundo y tercer trimestre que aparecen en la bibliografía se han realizado con la plataforma Elecsys, Kryptor también ha publicado niveles de corte equiparables a los publicados utilizando Elecsys (53).

Estos marcadores son de utilidad cuando abordamos a una gestante con clínica de sospecha de PE, resumida en la Tabla IV.

**UTILIDAD EN EL DESCARTE DE LA ENFERMEDAD (RULE OUT)**

Si el ratio sFlt-1/PlGF es inferior a 38, el valor predictivo negativo (VPN) de desarrollar PE en menos de una semana es del 99,3% (IC95%: 97,9-99,9), con una sensibilidad del 80,0% (IC95%: 51,9-95,7) y una especificidad del 78,3% (IC95%: 74,6-81,7). La opción de descartar PE en las siguientes 4 semanas es algo menor pero, aún así, es de utilidad en la práctica clínica, ya que es del 94,3% (50).

De esta manera, la implementación del ratio sFlt-1/PlGF ha demostrado reducir los ingresos hospitalarios y, por todo ello, la guía NICE la recomienda dentro del arsenal diagnóstico de la PE, por ser una opción coste-efectiva en pacientes con sospecha clínica de PE (54). (Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte).

**Tabla IV.**

Pacientes con sospecha de PE
Determinación de PA elevada (sistólica $\geq 140$ mmHg y/o $\geq 90$ mmHg diastólica) en dos ocasiones
Agravamiento de HTA preexistente
Nueva aparición de proteínas en la orina
Agravamiento de la proteinuria preexistente en el caso de patología renal previa
Síntomas relacionados con PE: dolor epigástrico, edema excesivo (cara, manos, pies), dolor de cabeza, alteraciones visuales, aumento repentino de peso ( $> 1$ kg/semana en el tercer trimestre)
Feto pequeño para la EG en gestantes con HTA
CIR

Deben cumplir uno o más criterios. PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; PE: preeclampsia; EG: edad gestacional; CIR: crecimiento intrauterino restringido.

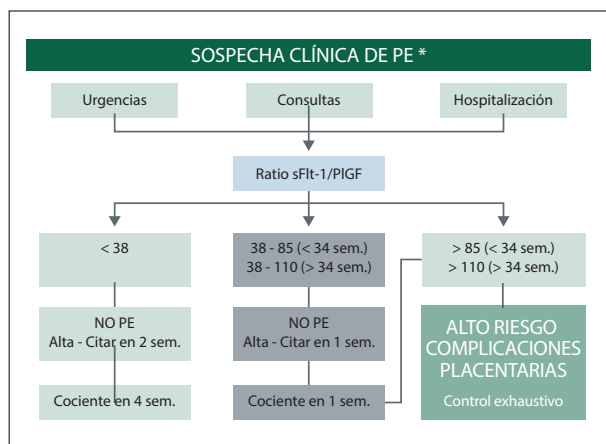
**UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD (RULE IN)**

Al contrario que en el caso del despistaje de PE (*Rule Out*), su uso en el diagnóstico de la enfermedad no está

soportado por una evidencia tan alta, dado su bajo valor predictivo positivo (VPP). Si el ratio sFlt-1/PlGF es superior a 38, la posibilidad para el desarrollo de resultado adverso es del 63,2% (VPP) (IC95%: 28,6-46,4) (50).

En la actualidad, sin ser una opción coste-efectiva, se presenta como una herramienta que puede ayudar al diagnóstico de la enfermedad y nos permite estratificar a las pacientes en función del valor del ratio y del riesgo de complicaciones. No hay un consenso global acerca de su uso en el manejo de estas pacientes con sospecha de PE, pero se han propuesto algoritmos de trabajo basados en la opinión de expertos (55,56) (Figura 5) (Tabla V).

Dejar constancia de que, aunque estos marcadores son de utilidad en nuestra práctica habitual, a día de hoy el diagnóstico de la PE sigue siendo clínico y, de igual manera, la decisión de finalizar la gestación debe basarse en la clínica de la paciente.



**Figura 5.** Sospecha clínica de PE. \* Sintomatología en Tabla IV. PE: preeclampsia; sFlt-1: tirosina quinasa 1 soluble similar al FMS; PlGF: factor de crecimiento placentario; sem.: semanas.

**Tratamiento de los estados hipertensivos del embarazo**

El objetivo principal en el momento del diagnóstico es establecer el riesgo y detectar la progresión del cuadro hacia PE con criterios de gravedad o complicaciones fetales. Se debe tener en cuenta que la evolución de la enfermedad puede ser rápida y que el tratamiento es la finalización de la gestación. El abordaje de esta patología dependerá de la detección de criterios de gravedad o no en la gestante.



**Tabla V.**

Resumen de las recomendaciones para el uso del ratio sFlt-1/PIGF en mujeres con signos y síntomas de PE sobre la base de la opinión de expertos en el uso de marcadores angiogénicos (56)

Ratio sFlt-1/PIGF (FP/FT)	Interpretación	Tiempo hasta parto (FP)	Conducta obstétrica
Bajo: < 38	Descartar PE: 1 sem.: VPN ≈ 99% 4 sem.: VPN ≈ 95%	Sin modificar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tranquilizar a la paciente</li> <li>• No se necesitan más determinaciones (a menos que aparezca una nueva sospecha)</li> </ul>
Intermedio: 38-85/38-110	Riesgo de PE: 4 sem.: VPP ≈ 40%	El 20% de las mujeres siguen embarazadas después de 1 mes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visita de seguimiento y repetición de la prueba en 1-2 sem.</li> <li>• Educación de la madre sobre signos y síntomas de la PE</li> </ul>
Alto: > 85/> 110	Muy probable diagnóstico de PE (o trastorno relacionado con la insuficiencia placentaria)	El 15% de las mujeres siguen embarazadas después de 2 sem.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento intensivo maternofetal</li> <li>• &lt; 34 sem.: considerar la remisión a un centro especializado y maduración fetal</li> <li>• ≥ 37 sem.; considerar disminuir los criterios clínicos necesarios para indicar la finalización del embarazo</li> </ul>
Muy alto: > 655/> 201	Muy probables complicaciones a corto plazo y la necesidad del parto	El 30% de las mujeres siguen embarazadas después de 2 días	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar ingreso hospitalario</li> <li>• Vigilancia estrecha; aumentar frecuencia de controles</li> <li>• &lt; 34 sem.: maduración fetal</li> </ul>

FP: fase precoz (< 34 semanas de gestación); FT: fase tardía (≥ 34 + 0 semanas de gestación); VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; PE: preeclampsia; sem.: semanas. (Nivel de evidencia moderado, nivel de recomendación fuerte).

### **Preeclampsia sin criterios de gravedad**

#### **MEDIDAS GENERALES**

Los controles recomendados en la visita inicial son los siguientes:

- Ingreso: no es necesario si se consigue un control adecuado de forma ambulatoria. Puede considerarse, sobre todo al inicio (24-48 h), para una mejor filiación diagnóstica y de su gravedad, así como para estabilizar la PA. Hay que tener muy en cuenta la accesibilidad de la paciente al hospital adecuado, su grado de adherencia a las recomendaciones y su situación social.
- Reposo relativo: no se ha demostrado que mejore el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la experiencia clínica de la mayoría de los grupos indica que el reposo relativo puede mejorar la retención hídrica y la perfusión fetal. (**Nivel de evidencia bajo, nivel de recomendación débil**).
- Dieta habitual: normocalórica, normosódica, normoproteica.
- Control de constantes: PA cada 8 horas.
- Analítica:
  - Hacer un estudio inicial (ionograma, hemograma, función renal, hepática, LDH, coagulación, cociente proteína/creatinina).
  - Proteinuria, solo al diagnóstico; no se recomiendan determinaciones seriadas.

- Valoración del bienestar fetal:
  - Ecografía (valorar biometría fetal, líquido amniótico y doppler feto-placentario).
  - Realizar registro cardiotocográfico (RCTG) si la gestación es viable.
- Frecuencia de controles ambulatorios:
  - Control en consultas externas 1 vez/semana.
  - Control del crecimiento fetal cada 15 días.
  - RCTG semanal si la gestación es viable.
  - Doppler según PFE; si fuese pequeño para la EG o con CIR seguir protocolo.
- Control de la PA de forma ambulatoria al menos tres veces al día. Realizar analítica semanal.

#### **TRATAMIENTO**

El objetivo del tratamiento hipotensor es conseguir tensiones de 140-145/ 90-95 mmHg. (**Nivel de evidencia bajo, nivel de recomendación débil**). En pacientes con TAS de 150-159 mmHg y TAD de 100-109 mmHg de forma persistente, se recomienda iniciar tratamiento vía oral (VO) a dosis bajas.

Los tratamientos antihipertensivos de elección se muestran en el Anexo 3, administrando labetalol como primera opción terapéutica y evitando descensos importantes de la PA que puede empeorar la situación fetal, disminuyendo el flujo placentario.

### FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO

En la PE sin criterios de gravedad la finalización de la gestación debe programarse a partir de las 37 semanas. La vía preferible del parto es la vaginal. (**Nivel de evidencia alto, nivel de recomendación fuerte**).

El estudio HYPITAT demostró que la finalización de la gestación en caso de PE leve a las 37 semanas reducía la morbilidad materna respecto a la conducta expectante (RR 0,71 [IC95%: 0,59-0,86],  $p < 0,0001$ ). La EG al parto fue 1.2 semanas menor y la tasa de cesáreas fue menor en el grupo de finalización de la gestación. Este estudio también demostró que la actitud activa no empeoraba los resultados neonatales y reducía los costes económicos (57).

Este planteamiento es reforzado por estudios más recientes que apuntan a que posiblemente las ventajas de finalizar la gestación sean mayores que los posibles riesgos neonatales, ya que el 75% de las mujeres que superan las 37 semanas progresan a PE con criterios de gravedad (58,59).

### ASISTENCIA AL PARTO

- Control de la PA cada 60 minutos.
- Control del aporte de líquidos restringido a 1.000 ml en 24 horas (40 ml/h).
- Inducción mediante prostaglandinas/oxitocina/métodos mecánicos.
- La anestesia epidural es deseable ya que mejora la HTA y permite actuar más rápido en caso de emergencia.
- Monitorización cardiotocográfica fetal continua.

### Preclampsia con criterios de gravedad

#### MEDIDAS GENERALES

Los controles recomendados en la visita inicial son los siguientes:

- Ingreso de forma obligada.
- Reposo relativo.
- Dieta normoproteica, normosódica, normocalórica.
- Control de constantes:
  - PA horaria y, si el control de la PA es adecuado, cada 4-6 h, para permitir el descanso nocturno.
  - Diuresis horaria mediante sonda de Foley y balance hídrico cada 24 horas. Pero si el cuadro está estabilizado, la diuresis es  $> 40$  ml/h y existe implicación por parte de la paciente, podría plantearse la micción espontánea y la cuantificación de diuresis en copa.

- Control de peso diario.
- Control de la sintomatología materna y reflejo patelar cada 8 horas.
- Analítica seriada en función del estado de la paciente:
  - Hemograma y fórmula, función hepática (transaminasas, LDH), función renal (creatinina, ácido úrico, urea y aclaramiento de creatinina) y pruebas de coagulación.
  - Si hay LDH aumentada, descartar la presencia de esquistocitos.
  - La proteinuria cuantitativa solo se realizará en el diagnóstico, no es necesaria la monitorización.
- Valoración del bienestar fetal:
  - Ecografía (valorar biometría fetal, líquido amniótico y doppler fetoplacentario). Si es un feto con CIR, manejo según protocolo.
  - Monitorización cardiotocográfica fetal a partir de la viabilidad cada 12 horas. La variabilidad puede disminuir en presencia de tratamiento con  $\text{SO}_4\text{Mg}$ .
- Maduración fetal (MF) con corticoides. (**Nivel de evidencia alto, nivel de recomendación fuerte**).
- Despistaje de *estreptococo agalactiae* si sobrepasa las 32 semanas.
- Profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas.
- Monitorización hemodinámica en casos seleccionados:
  - Pulsioximetría materna.
  - Se indicará la monitorización invasiva de la PA en caso de inestabilidad hemodinámica o toma repetida de muestras de sangre arterial (preferentemente de la arteria radial).
  - Se indicará la monitorización de la presión venosa central si hay oliguria ( $< 500$  ml/24 h) o balance de líquidos positivo  $> 500$  cc/24 h durante 48 h y hay aumento de 1,5 kg en 1 semana (signos iniciales de complicaciones graves como el edema agudo de pulmón [EAP] o la insuficiencia cardíaca).
- Monitorización respiratoria: saturación  $\text{O}_2$ , frecuencia respiratoria.
- Radiografía de tórax +/- ecografía pulmonar +/- gasometría arterial si existen signos de insuficiencia respiratoria. Indicación de oxigenoterapia y necesidad de soporte ventilatorio según evolución.
- Fluidoterapia: se deben contabilizar la ingesta oral de líquidos y las aportaciones endovenosas (EV) en conjunto, con el objetivo de mantener un balance hídrico neutro, cuantificando una entrada total de líquidos menor de 2 litros al día.
  - Si la dieta es absoluta, suero fisiológico a 40 ml/h es lo adecuado.

- No se recomienda la reposición volémica para tratar la oliguria en pacientes con función renal normal, dado el riesgo de EAP.
- El tratamiento diurético se indicará si hubiera oligoanuria persistente (< 90 ml/3 h).

### TRATAMIENTO

- Antihipertensivo: está indicado el tratamiento hipotensor en la PE grave con cifras de PAS  $\geq$  160 mmHg o PAD  $\geq$  110 mmHg. El objetivo es prevenir las posibles complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares, que son la principal causa de morbimortalidad materna en los países desarrollados. (Nivel de evidencia alto, nivel de recomendación fuerte).
  - Se debe tener en cuenta que el tratamiento hipotensor no altera el curso natural de la enfermedad, pero puede prevenir complicaciones maternas secundarias a esta. El tratamiento recomendado se muestra en el Anexo 3. El objetivo del tratamiento es conseguir una PAS por debajo de 150 mmHg y una PAD entre 80-100 mmHg, con la mínima dosis posible. Se recomienda que la PA no sea inferior a 110/80 mmHg, para evitar la disminución de la perfusión placentaria.
  - En la práctica clínica se recomienda iniciar el tratamiento con labetalol en bomba de infusión continua (BIC) y, solo en el caso de hipertensión refractaria al tratamiento, se recomienda la asociación con otro hipotensor, básicamente la hidralazina, que en la mayoría de los casos consigue mejorar el control. Se recomienda acompañar la primera dosis de hidralazina con una perfusión de 500 ml de solución cristaloides para evitar hipotensiones bruscas maternas.
- $\text{SO}_4\text{Mg}$ : la dosis y el estricto control clínico-analítico se muestran en el Anexo 3. Se recomienda su uso en todos los casos de PE con criterios de gravedad, aunque no se sabe si la pauta debe interrumpirse tras una primera tanda de 48 h de duración. En cualquier caso, se reanudará en el momento en que se decida la finalización, durante el parto y en las primeras 24 horas tras el parto (60). (Nivel de evidencia alto, nivel de recomendación fuerte).

### FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO

La finalización de la gestación debe plantearse de forma coordinada con los servicios de anestesiología y pediatría para optimizar el manejo materno-fetal.

La vía de parto preferible es la vaginal si las condiciones maternas y/o fetales lo permiten (61,62). (Ver algoritmo en el Anexo 2).

- A partir de las 34 semanas, finalizar ante la presencia de PE con criterios de gravedad, previa MF según EG.
- < 34 semanas: finalizar la gestación ante la presencia de criterios de finalización inmediata:
  - Pródromos de eclampsia que no ceden con el tratamiento profiláctico con  $\text{SO}_4\text{Mg}$ : cefalea intensa, alteraciones de la visión, hiperreflexia con *clonus*, epigastralgia y/o dolor de hipocondrio derecho.
  - Hipertensión grave que no se controla con el tratamiento (a pesar de la combinación de 2 fármacos hipotensores a dosis máxima).
  - Fallo multiorgánico: deterioro de la función renal (creatinina  $\geq$  1 mg/dl respecto a la basal) con oliguria persistente (< 500 ml durante 12 horas que no responde a una sobrecarga de 500 ml de suero repetido en dos ocasiones) y/o de la función hepática.
  - Complicaciones graves: EAP, hemorragia cerebral, ruptura hepática, coagulación intravascular diseminada (CID), eclampsia.
  - Pérdida de bienestar fetal.
  - Desprendimiento de placenta.
- Si es > 32 semanas, puede ser de ayuda la valoración mediante el modelo predictivo PIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of Risk), con el fin de hacer una predicción de la probabilidad de la paciente de desarrollar un efecto adverso en los próximos 7 días. Su limitación, no obstante, es que solo sirve para predecir morbilidad materna, pero no fetal. Hay calculadoras disponibles en internet (63). (Nivel de evidencia bajo, nivel de recomendación débil).
  - Riesgo < 5% (VPN 91% y VPP 69%) y ningún criterio de finalización inmediata: conducta expectante, con revaloración del riesgo a los 7 días si precisa y finalización de la gestación a partir de la semana 34.
  - Riesgo  $\geq$  5%: se finalizará la gestación (previa MF).

### ASISTENCIA AL PARTO Y PUERPERIO

Es preciso monitorizar de forma continua tanto a la madre como al feto, para identificar de forma precoz un posible empeoramiento de los signos o síntomas de la enfermedad.

### Control previo al inicio del trabajo de parto

- Valorar la petición de pruebas cruzadas para transfusión sanguínea (en los casos de hemoglobina materna < 10 g/dl), siempre en caso de cesárea electiva o trastornos de la coagulación.

### Control durante el trabajo de parto

- Mantener los controles maternos definidos.
- Inducción mediante prostaglandinas u oxitocina o métodos mecánicos.
- La anestesia epidural es recomendable ya que disminuye la PA y facilita la intervención en caso necesario. No existe contraindicación para la técnica locorregional si las plaquetas son > 75.000 (64) (Anexo 3).
- Monitorización cardiotocográfica fetal continua.
- Mantener SO<sub>4</sub>Mg durante 24 h después del parto.

### Control posparto (65)

- Puerperio inmediato:
  - Uso de oxitócicos para reducir el riesgo de hemorragia.
  - Están contraindicados los fármacos ergóticos, aunque la paciente presente la PA normalizada en el parto.
  - Mantener controles de la PA, diuresis, balance hídrico, monitorización de O<sub>2</sub>, frecuencia respiratoria (riesgo máximo de EAP) en las primeras 24-48 h.
  - Control de la sintomatología y los reflejos patelares.
  - Mantener la BIC de SO<sub>4</sub>Mg al menos las primeras 24 h (66).
  - Análítica de control a las 12 h del parto. Repetir analíticas cada 12 h, hasta obtener 2 analíticas normales o retirada del SO<sub>4</sub>Mg.
  - Aplicar medidas físicas si hubiera inhibición de la lactancia. No utilizar cabergolina ni bromocriptina.
  - Control del dolor: evitar en la medida de lo posible los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (evidencia contradictoria). Es de elección el paracetamol (67).
  - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica (mediante HBPM) a las 12 horas del parto hasta la movilización.
  - Tratamiento hipotensor en el puerperio (65,68):
    - Son compatibles el tratamiento hipotensor y la lactancia.
    - Avisar a las mujeres de que el medicamento pasa en muy poca cantidad a través de la leche materna, pero explicar

que se aconseja avisar a neonatología del uso del tratamiento materno para monitorizar los efectos hipotensores en el neonato, especialmente en el caso de prematuridad.

- Una vez en casa, se recomienda avisar de posibles signos de hipotensión en el niño como letargia, extremidades frías o falta de fuerza en la succión.
- Suspender la alfametildopa a los dos días del parto (favorece la depresión posparto).
- A tener en cuenta otras opciones terapéuticas compatibles con la lactancia, siendo preferibles aquellas que solo requieran una dosis al día:
  - La nifedipina es de elección en el puerperio por su mejora del flujo renal y la diuresis.
  - El enalapril es también considerado de primera elección, sobre todo en mujeres con DM tipo 1 o cardiomiopatía.
  - Si se requiere combinación de medicación, serían de elección nifedipina + enalapril.
  - El labetalol y el atenolol en segunda línea, en combinación con los dos anteriores o como sustituto de alguno de ellos si es necesario.
  - Los diuréticos, como tiacidas o furosemida, es mejor evitarlos en mujeres que están lactando, ya que puede disminuir la cantidad de leche.

### Alta a domicilio

Se debe dar el alta cuando no presente sintomatología, la PA sea < 150/100 mmHg con/sin fármacos y la analítica sea estable:

- Recomendar un control diario de la PA ambulatoria con registro.
- Ofrecer asistencia psicológica tras el parto.

### Eclampsia

Se debe considerar ante la aparición de convulsiones después de las 20 semanas en pacientes sin antecedentes de epilepsia. En relación al momento de aparición, el 50% se presenta anteparto, el 25% durante el parto y el 25% después del parto, especialmente durante la primera semana, en la que se da el 90% de las eclampsias puerperales. El factor de riesgo más importante es la ausencia de

tratamiento y de control médico previo de la PE.

La clínica previa a su presentación más frecuente es:

- Hipertensión (75%). Puede existir eclampsia sin HTA.
- Cefalea fronto-occipital (66%).
- Alteraciones visuales como escotomas, ceguera, diplopía o fotofobia (27%).
- Dolor epigástrico (25%).

Este cuadro viene definido por el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, caracterizado por la presencia de edema vasogénico en la circulación cerebral posterior, que también se puede observar en la encefalopatía hipertensiva y en el caso de la PE mediado por la enfermedad endotelial en una hipertensión que a veces es leve o ausente (69).

### MEDIDAS GENERALES

La eclampsia debe considerarse una emergencia obstétrica y la prioridad inicial es estabilizar a la madre según la aplicación del protocolo ABCDE (vía aérea, respiración, circulación, lesiones y evaluación):

- Mantener la vía aérea libre, disponer de vía EV, colocar a la gestante en decúbito lateral izquierdo.
- Administrar oxígeno a 6 l/min (mascarilla al 30%).
- Evitar lesiones maternas, proteger la lengua.
- Monitorización de PA, frecuencia cardiaca, saturación O<sub>2</sub>, electrocardiograma (ECG), sondaje vesical permanente.
- Análítica urgente con hemograma, función hepática y renal, ionograma y cociente proteína/creatinina. Coagulación y pruebas cruzadas.
- Ingreso inmediato. Solicitar soporte de equipo multidisciplinar (enfermería, anestesia, obstetricia).

### TRATAMIENTO

- Iniciar tratamiento anticonvulsivo con SO<sub>4</sub>Mg, dado que es el tratamiento de primera elección. (Nivel de evidencia alto, nivel de recomendación fuerte). La dosis empleada es superior a la de profilaxis.
  - Bolo inicial de 4,5 g a razón de 1 ampolla (1,5 mg)/5 min + perfusión continua (PC) a 2 g/h. En caso de no obtener respuesta, repetir un segundo bolo de 2 g o aumentar el ritmo de PC a 4 g/h.
  - Si no es posible el acceso EV, se puede administrar intramuscular (5 mg en cada glúteo, dosis total 10 mg) y continuar con la PC EV a 2 g/h.
- Si no hay respuesta se puede añadir uno de los siguientes fármacos:

- Diazepam: 5-10 mg EV en 1-2 minutos, dosis máxima 30 mg. Dosis de mantenimiento: 10 mg/h en PC.
- Fenitoina: 15 mg/kg EV en 1 hora + 250-500 mg/12 h EV o VO. Niveles terapéuticos 10-20 µg/ml.
- Iniciar tratamiento antihipertensivo para normalizar la PA en caso de HTA grave (Anexo 3).
- Una vez estabilizado el cuadro, realizar:
  - Valoración del estado fetal: ecografía y monitorización continua si es posible.
  - MF según protocolo correspondiente.
  - Radiografía de tórax para descartar aspiración pulmonar.

### FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO

Los criterios de finalización de la gestación en pacientes con eclampsia dependen básicamente de la viabilidad fetal en el momento de la crisis.

- **Feto no viable.** Se debe finalizar inmediatamente la gestación.
- **Feto viable.** Finalizar el embarazo una vez conseguida la estabilización hemodinámica de la paciente, y dentro de las primeras 24-48 horas posconvulsión. Algunos estudios observacionales sugieren que el parto vaginal puede contemplarse en estas pacientes, y que no están contraindicados los medicamentos para la maduración cervical. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la duración estimada de la inducción en función de las condiciones cervicales. Un Bishop desfavorable (< 5) contraindica el parto vaginal por el alto riesgo de pérdida de bienestar fetal. Solo el 30% de las inducciones en estas pacientes acaban en parto vaginal (61). Por debajo de las 32 SG se debe considerar la cesárea electiva. (Nivel de evidencia bajo, nivel de recomendación fuerte).

Los patrones patológicos de la frecuencia cardiaca (FC) durante las crisis convulsivas no son indicación de cesárea urgente, ya que se recuperan en 3-15 min. A pesar de eso, si persistiesen después de la estabilización se tiene que sospechar un desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPPNI) o pérdida del bienestar fetal.

### Síndrome HELLP

### MEDIDAS GENERALES

- Ingreso hospitalario y estabilización materna.
- Iniciar tratamiento profiláctico con SO<sub>4</sub>Mg (Anexo 3).

- Iniciar tratamiento antihipertensivo si existe HTA grave (Anexo 3).
- Valorar estado fetal: ecografía obstétrica y RCTG.
- MF.

### TRATAMIENTO

- En caso de que las plaquetas sean  $< 100.000/\mu\text{l}$  se indican corticosteroides. (**Nivel de evidencia moderado, nivel de recomendación fuerte**).
  - Si fuera necesaria la MF: dexametasona EV 10 mg/12 h durante 48 horas. Una vez completada, continuar con metilprednisolona 40 mg/12 h EV hasta evidenciarse tasa de plaquetas  $> 150.000/\mu\text{l}$  (70).
  - Si no es necesaria la MF: la metilprednisolona EV 40 mg/12 h permite recuperar la cifra de plaquetas de forma más rápida hasta  $> 150.000/\mu\text{l}$ . Si no hubiera respuesta a las 8-12 horas aumentar a cada 6 horas (71).
  - Durante el posparto, mantener la dexametasona 10 mg/12 h EV hasta que las plaquetas sean  $> 80.000/\mu\text{l}$  y disminuir a 5 mg/12 h EV dos dosis y suspender.
- Transfusión de plaquetas: indicada si las plaquetas son  $< 20.000/\mu\text{l}$ , en caso de parto vaginal, o  $< 40.000/\mu\text{l}$ , en caso de cesárea.

### FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO

- Cuando se decida la finalización de la gestación es recomendable disponer de recuento plaquetario y de estudio básico de coagulación en un tiempo menor de 6 horas.
  - Vía del parto: si el Bishop es favorable ( $> 5$ ), indicar parto vaginal. Si las condiciones cervicales son desfavorables,  $< 32$  semanas y el feto presenta CIR con alteración hemodinámica doppler, considerar realizar una cesárea electiva.
  - En el caso de realizar cesárea, por mayor riesgo de sangrado, valorar dejar drenaje intraabdominal y/o subaponeurótico (72).
  - Ver Anexo 3 para el manejo anestésico.
  - La finalización ha de ser inmediata (a cualquier EG) si:
    - $< 50.000$  plaquetas/ $\mu\text{l}$  a pesar del tratamiento con corticoides.
    - Sospecha de pérdida del bienestar fetal.
    - Otra indicación de PE no grave.
- (Nivel de evidencia alto, nivel de recomendación fuerte).

### Hipertensión arterial crónica y gestación

### COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO

Las pacientes con HTA crónica presentan mayor riesgo materno y fetal. El riesgo aumenta cuanto mayor sea la hipertensión y ante la presencia de daño orgánico. En la literatura se describen las siguientes incidencias (73):

- PE sobreañadida: 10-25%.
- DPPNI: 0,7-1,5%.
- CIR: 8-16%.

Entre el 12-34% de las pacientes con HTA crónica presentan un parto prematuro iatrogénico por alguna de estas causas.

### GENERAL

- Control hospitalario si existen comorbilidades o afectación de órgano diana (cardiopatía, enfermedad renal o retinopatía conocida) y controles alternos con su especialista de referencia.
- Estudio inicial: analítica sanguínea completa con ionograma, hemograma, función renal, hepático y coagulación. Sedimento urinario. Analítica de cribado de proteinuria con cociente proteína/creatinina, o bien proteinuria de 24 horas en el primer control obstétrico, según el resultado del primer test.
- Valorar pruebas complementarias: ECG, ecocardiografía, fondo de ojo si el inicio de la HTA va más allá de los 4 años antes del inicio de la gestación.
- Adaptar el tratamiento antihipertensivo habitual cambiando el fármaco en caso de contraindicación y/o ajustando la dosis. Los antihipertensivos contraindicados durante el embarazo son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ARA II, inhibidores de la renina, atenolol y tiazinas.
- En los siguientes hallazgos identificados *de novo* durante la gestación (hallazgos sugestivos de HTA secundaria) se realizará una valoración por medicina interna o nefrología:
  - Hipertensión resistente al tratamiento.
  - Hipokalemia ( $< 3,0$  mEq/l).
  - Elevación de creatinina sérica  $> 1,1$  mg/dl.

### SEGUIMIENTO

- Toma de la PAM 3 veces por semana.
- Analítica sanguínea completa periódica con cociente proteína/creatinina.
- Visita en consultas cada 4 semanas.
- Control ecográfico fetal periódico.
- Valorar realizar el ratio sFlt-1/PlGF ante la sospecha de PE sobreañadida.



**OBJETIVOS TERAPÉUTICOS**

- El objetivo es minimizar los riesgos de complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares, así como evitar episodios de HTA grave.
- En términos generales, mantener la PAS entre 130-150 mmHg y la PAD entre 80-95 mmHg.
- Valorar iniciar o reintroducir el tratamiento si la PAS es  $\geq$  150 mmHg y la PAD es 95-99 mmHg, o si existen signos de afectación orgánica de nueva aparición (Anexo 3).
- En pacientes con lesiones de órgano diana secundarias a la HTA (enfermedad renal, retinopatía, hipertrofia de ventrículo derecho) u otras comorbilidades asociadas como DM, dislipemia severa, obesidad, historia de AVC, o en mujeres > 40 años, se recomienda mantener la PA inferior a 140/80 mmHg.
- Criterios de ingreso: PA  $\geq$  160/110 mmHg incontrolable con tratamiento por VO, desarrollo de PE sobreañadida o CIR con compromiso hemodinámico. (Nivel de evidencia bajo, nivel de recomendación débil).

**CRITERIOS DE FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN**

- En pacientes bien controladas, considerar la finalización de la gestación a las 39 semanas (74). (Nivel de evidencia bajo, nivel de recomendación débil).
- En pacientes con peor control, no pudiendo conseguir PA estable por debajo de 160/100 mmHg, considerar la finalización del embarazo una vez alcanzada la semana 37.

**CONTROL POSPARTO**

- Medida de la PA 3 veces al día.
- Mantener la PA inferior a 140/90 mmHg.
- Continuar con el tratamiento instaurado durante el embarazo, excepto en el caso de metildopa, relacionada con el riesgo de depresión posparto, y que deberá ser sustituida durante los 2 primeros días posparto; valorar según lactancia materna (Anexo 3).
- No utilizar AINE en los casos de HTA de difícil control, evidencia de nefropatía asociada o trombocitopenia marcada.

**AL ALTA**

- Toma de la PAM 2-3 veces por semana hasta la próxima visita.

- Recomendar realizar una revisión posparto a las 6-8 semanas en el ambulatorio.
- Control de la evolución de la HTA en el médico de familia a las 2 semanas del parto.

**Hipertensión gestacional****GENERAL**

- Realizar una analítica sanguínea con ionograma, hemograma, función renal y hepática y coagulación. Sedimento urinario. Analítica de cribado de proteinuria con cociente proteína/creatinina cada 2 semanas. Determinación del ratio sFlt-1/PIGF, ya que un 10-25% de este grupo de pacientes puede progresar a PE.
- Se recomienda autocontrol de la PA 3 veces por semana y proteinuria semanal en domicilio.
- Hacer el ratio sFlt-1/PIGF ante la sospecha de PE sobreañadida (Nivel de evidencia alto, nivel de recomendación fuerte).
- En términos generales, mantener la PAS entre 130-150 mmHg y la PAD entre 80-95 mmHg.
- Valorar iniciar tratamiento si la PAS  $\geq$  150 mmHg y la PAD 95-99 mmHg (Anexo 3).
- En pacientes con lesiones de órgano diana secundarias a la HTA (por ejemplo: enfermedad renal, retinopatía, hipertrofia de ventrículo derecho) u otras comorbilidades asociadas, como DM, dislipemia severa, obesidad, historia de AVC, o en mujeres > 40 años, se recomienda mantener la PA inferior a 140/80 mmHg.

**CRITERIOS DE FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN**

- En pacientes bien controladas, considerar la finalización de la gestación a las 39 semanas (73). (Nivel de evidencia bajo, nivel de recomendación débil).
- En pacientes con peor control, no pudiendo conseguir PA estable por debajo de 160/100 mmHg, considerar la finalización del embarazo una vez alcanzada la semana 37.

**CONTROL POSPARTO**

- Medida de la PA 3 veces al día.
- Mantener la PA inferior a 140/90 mmHg.
- Continuar con el tratamiento instaurado durante el embarazo, excepto en el caso de amfetildopa, relacionada con el riesgo de depresión posparto y que deberá ser sustituida durante los 2 primeros

días posparto; valorar según lactancia materna (Anexo 3).

- No utilizar AINE en los casos de HTA de difícil control, evidencia de nefropatía asociada o trombocitopenia marcada.

**AL ALTA**

- Toma de la PAM 2-3 veces por semana hasta la próxima visita.
- Recomendar una revisión a las 6-8 semanas posparto con la matrona de referencia. Enfatizar en las modificaciones del estilo de vida.
- Visita al médico de familia a las 2 semanas para valorar la continuidad del tratamiento hipotensor o el diagnóstico de una HTA crónica.

**Asesoramiento preconcepcional**

Todas las mujeres que han presentado alguna complicación relacionada con la hipertensión en el embarazo deben recibir consejo preconcepcional para el manejo de las futuras gestaciones (75). **(Nivel de evidencia bajo, nivel de recomendación fuerte).**

Las Tablas VI y VII muestran el riesgo de repetir una enfermedad hipertensiva en la siguiente gestación y de padecer una enfermedad cardiovascular en el futuro tras haber padecido hipertensión en el embarazo.

Por todo ello, hemos de realizar unas recomendaciones a la mujer que ha padecido hipertensión en el embarazo, con el fin de disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular en el futuro:

- Evitar el tabaco.

- Promover un estilo de vida activo, realizando ejercicio de forma regular.
- Mantener una dieta saludable y el peso dentro de los límites óptimos.
- Hacer un seguimiento con el médico de familia para el control de los factores de riesgo cardiovascular y evaluación de la PA.
- Si la paciente ha padecido PE de inicio precoz (antes de las 34 SG) y/o asociada a CIR, desprendimiento de placenta u óbito fetal, es aconsejable solicitar un estudio de trombofilia (mutación protrombina, mutación Factor V Leiden, antitrombina III, resistencia proteína C activada, proteína S, proteína C), anticuerpos antifosfolípidos y despistaje de enfermedades autoinmunes.

De cara a planificar una nueva gestación, es necesario recomendar ciertas medidas preventivas:

- En la actualidad existe cierto debate acerca de hacer uso profiláctico del AAS en un futuro embarazo directamente, ya que ante una PE precoz hay grupos que recomiendan iniciar el tratamiento sin necesidad de cribado de PE (78). Otros grupos, especialmente los que han desarrollado algoritmos de cribado, mantienen que hay que realizar un nuevo cribado, que ya tendría en cuenta este antecedente, para minimizar las gestantes que tomen AAS de manera innecesaria.
- Medidas higiénico-dietéticas: mantener el índice de masa corporal (IMC) entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>.
- Periodo intergenésico: el riesgo de recurrencia aumenta si pasan más de 10 años de la gestación en la que se objetivó PE.
- Si se realizaran técnicas de reproducción asistida, recomendar la transferencia de un solo embrión para evitar una gestación múltiple que aumente el riesgo de PE.

**Tabla VI.**

Tipo de hipertensión en la gestación anterior y riesgo de recurrencia en la siguiente gestación

RIESGO DE TRASTORNO HIPERTENSIVO EN LA SIGUIENTE GESTACIÓN			
Tipo de hipertensión en la gestación anterior	Cualquier tipo de HTA	Tiempo hasta parto (FP)	Hipertensión gestacional
Cualquier tipo de HTA	21% (1:5 mujeres)	20% (1:5 mujeres)	22% (1:5 mujeres)
PE	14% (1:7 mujeres)	Si parto entre 28-34 sem.: 33% (1:3 mujeres) Si parto entre < 34-37 sem.: 23% (1:4 mujeres)	7% (1:14 mujeres)
Hipertensión gestacional	9% (1:11 mujeres)	6-12% (hasta 1:8 mujeres)	11-15% (hasta 1:7 mujeres)
Hipertensión crónica	No aplicable	2% (1:50 mujeres)	3% (1:34 mujeres)

No existe evidencia acerca de las mujeres que dieron a luz antes de las 28 semanas, pero se estima que el riesgo es similar o mayor al de las mujeres que dieron a luz entre las 28 y 34 semanas. HTA: hipertensión arterial; FP: fase precoz; PE: preeclampsia.

**Tabla VII.**  
Riesgo de enfermedad cardiovascular en el futuro (13,68,76,77)

RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL FUTURO				
Riesgo futuro de enfermedad cardiovascular (a, b)	Cualquier tipo de hipertensión durante la gestación	PE	Hipertensión gestacional	Hipertensión crónica
Evento cardiovascular mayor	Riesgo ↑ x 2	Riesgo ↑ x 1,5 - 3	Riesgo ↑ x 1,5 - 3	Riesgo ↑ x 1,7
Mortalidad cardiovascular	Riesgo ↑ x 2	Riesgo ↑ x 2	(No datos)	(No datos)
Accidente vascular cerebral	Riesgo ↑ x 1,5	Riesgo ↑ x 2-3	Riesgo parece ↑	Riesgo ↑ x 1,8
Hipertensión	Riesgo ↑ x 2 - 4	Riesgo ↑ x 2 - 5	Riesgo ↑ x 2 - 5	(No aplicable)

a. Los riesgos descritos son estimados a partir de los datos evaluados en riesgo relativo, odds ratios y hazard ratios. b. El riesgo aumentado está comparado con el riesgo de base en mujeres que no tuvieron hipertensión durante la gestación. Los riesgos absolutos no se reportan ya que varían de forma importante según el tiempo de seguimiento (que va desde 1 año hasta 40 años posparto). PE: preeclampsia.

## TABLAS RESUMEN DE LAS EVIDENCIAS EXPUESTAS

### Cribado de PE

La historia clínica, la obstétrica y las características maternas deben recogerse de forma exhaustiva	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
Se aconseja el cribado de PE en el primer trimestre de la gestación	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
Se recomienda el cribado combinado (historia materna + PAM + IPAUt + [PIGF/ PAPP-A]) como primera opción de cribado de PE en el primer trimestre	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
Si no es posible la medición de los factores bioquímicos (PIGF +/- PAPP-A) y/o el IPAUt, el cálculo de riesgo debería calcularse mediante la combinación de la historia materna y la PAM, y no exclusivamente mediante los factores maternos	<b>Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil</b>
El mejor marcador bioquímico en el primer trimestre es el PIGF. La PAPP-A es útil si no se dispone del PIGF y/o el doppler de las arterias uterinas	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
Se puede realizar el cribado combinado de la PE (historia materna + PAM + IPAUt + [PIGF +/-PAPP-A]) en las gestaciones gemelares asumiendo una TD alta a expensas de una alta TFP	<b>Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación débil</b>

### Prevención de PE

Se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) (100-150 mg/24 h por la noche) desde antes de las 16 semanas hasta las 36 semanas en pacientes clasificadas de alto riesgo de PE	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
En el caso de gestación gemelar, la toma de AAS debe considerarse para la prevención de la PE pretérmino	<b>Nivel de evidencia muy bajo y nivel de recomendación débil</b>
Las mujeres deben ser informadas de la importancia de la adherencia al tratamiento en cada visita durante la gestación	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
La existencia de sangrado vaginal durante la profilaxis con AAS nos obliga a investigar la causa del sangrado, pero no es necesaria la interrupción de la medicación	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>

**Diagnóstico y manejo de PE**

Ante la sospecha clínica de PE se debe realizar un seguimiento intensivo de la gestante, informando a esta de la clínica asociada a la patología y recomendando control ambulatorio de la PA o ingreso si procede	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
En pacientes con sospecha clínica de PE, un ratio sFlt-1/PIGF menor de 38 descarta la aparición de la enfermedad entre 1-4 semanas, disminuyendo los ingresos hospitalarios	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
En pacientes con un ratio sFlt-1/PIGF > 38 se recomienda incrementar la vigilancia y un tratamiento adecuado, tanto materno como fetal, para intentar reducir resultados adversos	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
En pacientes con un ratio sFlt-1/PIGF > 85 se puede establecer el control obstétrico propuesto en la Tabla V, preferiblemente entre las 20 y las 34 semanas	<b>Nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación fuerte</b>
En la PE sin criterios de gravedad el reposo relativo puede mejorar la retención hídrica y la perfusión fetal	<b>Nivel de evidencia bajo y nivel de recomendación débil</b>
En gestantes con PE sin criterios de gravedad con PA de 150-159/100-109 mmHg de forma persistente puede ser pertinente iniciar tratamiento VO a dosis bajas. El objetivo del tratamiento hipotensor es conseguir tensiones de 140-145/90-95 mmHg	<b>Nivel de evidencia muy bajo y nivel de recomendación débil</b>
En la PE con criterios de gravedad por encima de la semana 34 se debe finalizar la gestación de forma electiva	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
En la PE con criterios de gravedad entre la semana 24 y 34 se debe intentar un manejo expectante mediante la vigilancia estrecha del bienestar materno y fetal en un hospital con los medios obstétricos y neonatales adecuados	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
En la PE con criterios de gravedad por debajo de la semana 24 no debe ofrecerse de rutina una conducta expectante, sino la finalización de la gestación, pero se ha de individualizar la posibilidad de manejo expectante en caso de que la paciente manifieste su deseo	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
En la PE con criterios de gravedad se deben administrar corticoides para acelerar la MF de acuerdo con las indicaciones habituales	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
En la PE con criterios de gravedad, está indicado el tratamiento hipotensor con cifras de PAS $\geq$ 160 mmHg o PAD $\geq$ 110 mmHg, con el fin de prevenir complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
Se recomienda el uso de sulfato de magnesio en todos los casos de PE con criterios de gravedad, manteniéndolo en el momento en que se decida la finalización, durante el parto y en las primeras 24 horas tras el parto	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
En mujeres con eclampsia, el sulfato de magnesio es tratamiento de primera elección	<b>Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación fuerte</b>
Tras un episodio de eclampsia en gestaciones menores de 32 semanas se debe considerar la cesárea electiva	<b>Nivel de evidencia bajo y nivel de recomendación débil</b>
Todas las mujeres que han presentado alguna complicación relacionada con la hipertensión en el embarazo deben recibir consejo preconcepcional para el manejo de las futuras gestaciones	<b>Nivel de evidencia bajo y nivel de recomendación fuerte</b>
En pacientes bien controladas con HTA crónica en la gestación, considerar la finalización de la gestación entre las semanas 37 y 39	<b>Nivel de evidencia bajo y nivel de recomendación débil</b>
En gestantes con HG es recomendable la finalización de la gestación entre las semanas 37 y 39	<b>Nivel de evidencia bajo y nivel de recomendación débil</b>

## ANEXOS

### Anexo 1. Marcadores biofísicos y bioquímicos

#### Marcadores biofísicos

##### ARTERIAS UTERINAS

Para la obtención del IPAut en el primer trimestre de gestación mediante ecografía transabdominal se recomienda obtener un corte sagital uterino visualizando el canal cervical y el orificio cervical interno. Seguidamente, inclinando el transductor suavemente de un lado al otro, y usando el doppler color, se pueden identificar ambas arterias uterinas a los lados del cuello uterino. Mediante el doppler pulsado (con un ángulo de insonación menor de 30, la ventana de 2 mm y la velocidad > 60 cm/segundo) se obtendrán al menos tres ondas consecutivas similares para medir el índice de pulsatilidad y calcular el IPmAut (79) (Figura 6).

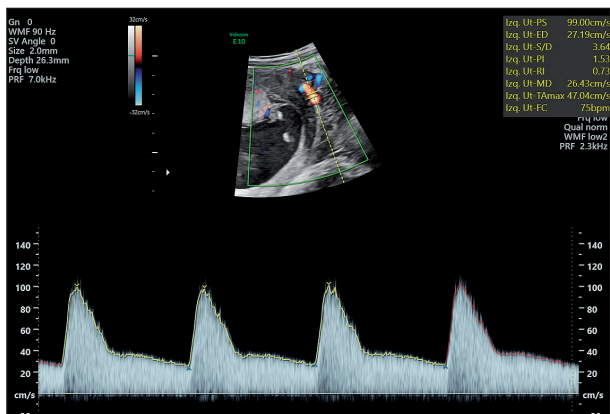


Figura 6. Medición de IP de arterias uterinas.

Se deberían medir en el contexto del cribado de PE (Nivel de evidencia moderado, nivel de recomendación débil).

##### PRESIÓN ARTERIAL

Para la estandarización de la toma de la PA se propone el uso de aparatos automáticos validados, estando la mujer sentada con el brazo a la altura del corazón, adecuando el tamaño del manguito a la medida del brazo de la gestante. Tras un descanso de 5 minutos, deben obtenerse dos tomas de PA en cada brazo de forma simultánea (que no difieran más de 10 mmHg y 6 mmHg para la PAS y la PAD respectivamente) y utilizar la media de estas cuatro

medidas (80,81). (Nivel de evidencia alto y nivel de recomendación alto).

Si no se pudiera medir la PA en ambos brazos, se recomienda tomarla dos veces en el mismo brazo, con 1 minuto de intervalo. (Nivel de evidencia moderada y nivel de recomendación débil).

Además, para el uso de la PAM en el cribado de PE se debe tener en cuenta que la medida se afecta por la EG, la edad materna, el peso, la altura, la raza, el hábito tabáquico, la historia familiar o personal de PE, el intervalo intergenésico, la HTA y la DM. Así pues, la PAM debe expresarse en múltiplos de la mediana (MoM) ajustados (82).

#### Marcadores bioquímicos

De forma aislada su uso no ha resultado eficaz en el cribado de la enfermedad en el primer trimestre (82). Por el contrario, el PIGF es una glucoproteína del citotrofoblasto con propiedades angiogénicas, cuya disminución ya desde el inicio de la gestación se ha relacionado con el desarrollo de la PE (83).

Para el uso de estos marcadores bioquímicos es necesario realizar una conversión a MoM, pues sus valores se ven afectados por diferentes factores. Así, los valores de la PAPP-A se verán afectados por la EG, el peso materno, la altura, la raza, el hábito tabáquico, la DM, el método de concepción, el tener un embarazo previo con PE y el peso al nacimiento del hijo previo (84). De forma similar, el PIGF se afecta por los mismos factores, salvo el antecedente de PE y la altura materna, y está, además, afectado por la edad materna (85).

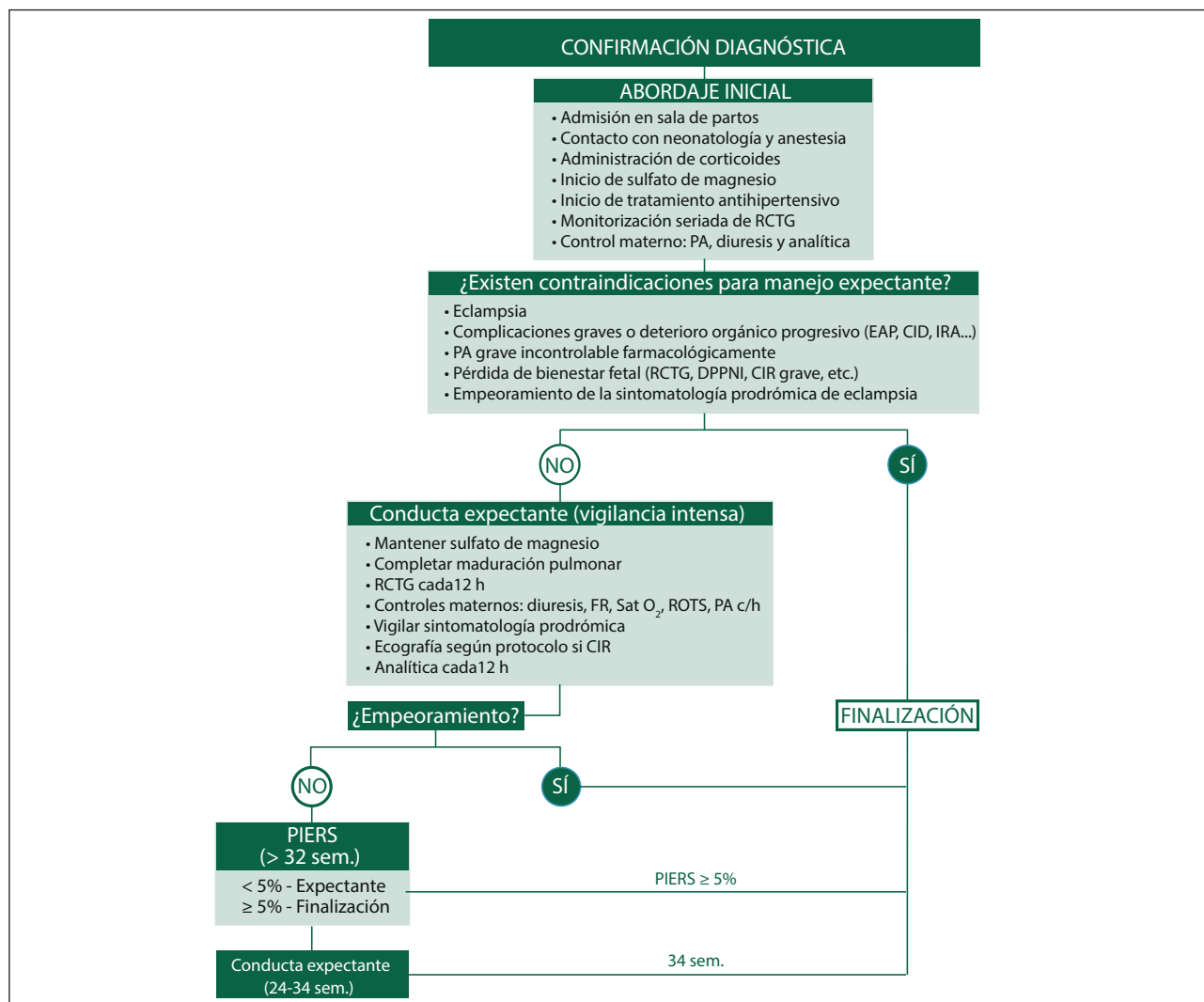
### Anexo 2. Algoritmo de preeclampsia con criterios de gravedad antes de las 34 semanas (página siguiente)

#### Anexo 3. Fármacos

##### Fármacos antihipertensivos

##### ANTIHIPERTENSIVOS ORALES

- Se recomienda iniciar tratamiento cuando la PA es 160/110 mmHg, y se puede valorar a partir de > 150/100 mmHg. Por otro lado, se debe evitar reducir siempre cuando la PA < 110/80 mmHg (86,87).
- Se muestran por orden de preferencia.
- Es posible añadir un segundo o tercer fármaco al labetalol si existiera dificultad en el control de la PA (Tabla VIII).



**Figura 8.** RCTG: registro cardiocográfico; PA: presión arterial; EAP: edema agudo de pulmón; CID: coagulación intravascular diseminada; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta; CIR: retraso de crecimiento intrauterino; FR: frecuencia respiratoria; Sat O<sub>2</sub>: saturación oxígeno; ROTS: reflejos osteotendinosos.

**ANTIHIPERTENSIVOS ENDOVENOSOS (TABLA IX)**

indicados para pacientes que requieran protección renal/cardiaca.

**ANTIHIPERTENSIVOS Y LACTANCIA**

Los siguientes fármacos presentan excreción escasa por la leche materna y no hay evidencia de riesgo para el neonato. Pueden tomarse con amplio margen de seguridad (88).

- Labetalol.
- Hidralacina.
- Nifedipino.
- Metildopa. No se recomienda en el posparto por riesgo de depresión.
- Captopril.
- Enalapril: contraindicado en la lactancia de prematuros de menos de 32 semanas. Especialmente

**Fármacos anticonvulsivantes**

**SULFATO DE MAGNESIO (SO<sub>4</sub>Mg)**

La información de este apartado se referirá a la profilaxis de la eclampsia. El tratamiento se encuentra en el apartado de “Eclampsia” de esta Guía.

- Equivalencias: 1 ampolla = 10 ml = 1,5 g. Sin diluir, a 6,6 ml/h-1 g/h.
- Posología: bolo de 2 g EV a razón de 1 g/5 min + dosis de mantenimiento en PC de 1 g/h, con el obje-



**Tabla VIII.**  
Antihipertensivos orales

Fármaco	Dosis VO (mg/d)	Intervalo	Dosis máxima	Contraindicaciones	Comentarios
Labetalol (Trandate® 100 o 200 mg)	100-2.400	6-8-12 h	2.400 mg/d	Asma, ICC, bradicardia materna, BAV segundo-tercer grado	• Efectos secundarios: cefalea, temblor, hiperreactividad bronquial, bradicardia fetal
Nifedipino (Adalat retard® 20 mg o Adalat Oros® 30 o 60 mg)	10-60	Retard/12 h Oros/24 h	60 mg/d	Shock cardiovascular, IAM reciente o angina inestable	• No asociar con SO <sub>4</sub> Mg por riesgo de hipotensión brusca • Efectos secundarios: cefalea, edema periférico, palpitaciones
Alfametildopa (Aldomet® 250 mg o Aldomet forte® 500 mg)	250-3.000	8-12 h	3 g/d	Hepatitis aguda, cirrosis activa, feocromocitoma	• Suspender antes de 48 h posparto • Efectos secundarios: cefalea, depresión, somnolencia
Hidralazina (Hydrapres® 25 o 50 mg)	25-200	6-8-12 h	200 mg/d	Taquicardia, enfermedad coronaria, cardiopatía, IMAO	• Efectos secundarios: cefalea, sofocos, palpitaciones
Hidroclorotiazida (Hidrosaluretil® 50 mg o Esidrex® 25 mg)	12,5-25	24 h	50 mg/d	En PE por la reducción del volumen plasmático	• Se puede usar durante la gestación en pacientes con HTA crónica que ya lo estén tomando • Efectos secundarios: depleción de volumen, aumento de ácido úrico

VO: vía oral; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; BAV: bloqueo aurículo-ventricular; IAM: infarto agudo de miocardio; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; PE: preeclampsia; HTA: hipertensión arterial.

**Tabla IX.**  
Antihipertensivos endovenosos. Tratamiento HTA grave

Fármaco	Posología	Contraindicaciones
<b>Labetalol EV</b> (Trandate®) (5 ampollas en 400 ml de SF) (1 amp = 20 ml = 100 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar bolo EV lento de 20 mg en 1 min. Repetir a los 10 minutos si no se controla la PA doblando la dosis (20, 40, 80 mg). No sobrepasar los 220 mg</li> <li>• Seguir con mantenimiento PC EV de 50 mg-400 mg/6 h</li> <li>• Doblar PC cada 15 min hasta dosis máxima de 600 mg/6 h</li> <li>• Se recomienda asociar otro antihipertensivo (hidralazina) si no se controla la PA con 50 mg/h</li> </ul>	Insuficiencia cardiaca congestiva, bradicardia materna < 60 lpm, asma
<b>Hidralazina EV</b> (Hydrapres®) (1 amp = 20 ml = 20 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con bolo lento EV (1-2 min) de 5 mg y repetir en intervalos de 20-30 min. Máximo 4 bolos (20 mg)</li> <li>• Continuar con PC de 5 mg/h EV Dosis máxima diaria 200 mg</li> </ul>	Taquicardia, enfermedad coronaria, cardiopatía
<b>Nitroglicerina EV</b> (Solinitrina®) (50 mg en 250 ml de SF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con 5 µg/min con aumento gradual, doblando dosis cada 5 min (dosis máxima 100 µg/kg/min)</li> <li>• Buena opción si se asocia edema pulmonar a la HTA</li> </ul>	Encefalopatía hipertensiva (aumento de la PIC)
<b>Nitroprusiato sódico EV</b> (50 mg en 250 ml de SF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con 0,25 µg/kg/min aumentando la dosis 0,25 µg/kg/min cada 5 min (dosis máxima 10 µg/kg/min)</li> <li>• Utilizar como último recurso. Solo si fallan los tratamientos anteriores ya que es fetotóxico en uso prolongado (&gt; 4 h). Se puede considerar en casos de debut con HTA grave &gt; 200/130 mmHg</li> </ul>	
<b>Furosemida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con 10 mg/6 h, pudiendo incrementar hasta 40 mg según evolución</li> <li>• En caso de pacientes con sobrecarga de volumen y/o EAP, y se debe asociar con nitroglicerina</li> </ul>	

NOTA: el nifedipino vía oral también sería un recurso correcto según pauta de Tabla VIII en caso de no disponer de acceso a vía endovenosa. EV: endovenoso. SF: suero fisiológico. PC: perfusión continua. PA: presión arterial. HTA: hipertensión arterial. PIC: presión intracraneal. EAP: edema agudo de pulmón; amp: ampolla.

tivo de obtener niveles plasmáticos de 4,2-8,4 mg/dl (= 1,73-3,45  $\mu\text{mol/l}$ ) (85).

- Recordar: ajustar la dosis si existiera insuficiencia respiratoria aguda (IRA), iniciar con 1 g/h si la creatinina es > 1,2 mg/dl, o no continuar con la dosis de mantenimiento si la creatinina es > 2,5 mg/dl.
- Contraindicaciones: *miastenia gravis*.
- Controles cada 2-3 h para evitar toxicidad:
  - Reflejos rotulianos: deben estar presentes y simétricos. (Su pérdida es la primera manifestación de hipermagnesemia sintomática > 9 mg/dl).
  - Frecuencia respiratoria: > 14 rpm. (Si es < 12 rpm es signo de intoxicación, podría corresponder a > 12 mg/l).
  - Diuresis: > 25-30 ml/h.
  - Saturación O<sub>2</sub>.
  - No realizar magnesemia rutinariamente, únicamente ante la sospecha clínica de intoxicación o de insuficiencia renal.
- Efectos secundarios:
  - La infusión rápida puede provocar sensación de *flushing*, calor y disminución de la PA, debido a la vasodilatación.
  - Déficit de acomodación visual, náuseas, vómitos, cefalea.
  - Riesgo de insuficiencia respiratoria y/o parada cardiorrespiratoria si se acumula el fármaco (> 24 mg/dl).
  - Riesgo de interacción farmacológica con fármacos relajantes musculares: nifedipino, anestésicos generales e hipnóticos.
  - Efectos fetales: el SO<sub>4</sub>Mg cruza libremente la barrera placentaria, por lo que las concentraciones en el feto son similares a las que presenta la circulación materna. Provoca una disminución de la frecuencia y variabilidad cardíaca basal fetal, que no tiene repercusiones clínicas (87). El perfil biofísico, el doppler o la reactividad del test no estresante no se ven significativamente alteradas por el tratamiento.
  - Efecto uteroinhibidor: no se ha descrito peor pronóstico de la inducción al parto, pero sí un posible aumento del riesgo de atonía uterina.
- Si intoxicación:
  - Administrar gluconato cálcico 1 g EV a pasar en 3-4 min (10 ml al 10%).
  - Repetir bolo si no hay respuesta.
  - Promover excreción de magnesio. Bolo SF 500-1000 cc + furosemida 20 mg EV.
  - Control clínico-analítico seriado.

#### Anexo 4. Medidas no farmacológicas

- No hay evidencia que respalde el uso del reposo en cama en los trastornos hipertensivos del embarazo. Existe un daño probable debido a la movilidad reducida que aumenta el riesgo de trombosis, infección y daño psicosocial (89).
- Las mujeres con PE deben recibir asesoramiento sobre su salud, seguir una dieta normosódica y realizar ejercicio ligero, similar al cuidado del resto de mujeres embarazadas.
- Referente al peso, debe lograrse el peso ideal antes del embarazo, no se debe tratar de reducir el peso en la paciente ya embarazada.
- Asimismo no se recomienda ingerir bebidas alcohólicas ni fumar.
- Se debería explicar a las pacientes el diagnóstico de forma clara y comprensible, advirtiendo de los signos posibles de progresión de la enfermedad y la conducta a seguir en caso de que se presentaran, documentando estas circunstancias en la documentación del embarazo de la paciente (68).

#### Anexo 5. Procedimiento para la elaboración de GAP SEGO de la Sección de Medicina Perinatal

##### Introducción

Las GAP son un “conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes” (90). La SEGO desarrolla el programa de GAP con el objetivo de garantizar la equidad de atención sanitaria en su ámbito de influencia, científico y territorial, de acuerdo con la mejor evidencia científica disponible.

Siguiendo el camino ya comenzado por otras secciones de la SEGO, el presente documento pretende desarrollar un procedimiento de elaboración de las GAP SEGO a cargo de la Sección de Medicina Perinatal (SEMEPE), de acuerdo con las recomendaciones publicadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (91).

##### MISIÓN Y VALORES

Los valores fundamentales que rigen la elaboración e implantación de las GAP SEMEPE son:

- Equidad: garantía de aplicabilidad para cualquier paciente independientemente de su localización territorial.
- Protección: facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.

- **Fiabilidad:** estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.
- **Consenso:** elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.
- **Transparencia:** concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final. De acuerdo con las recomendaciones (91), deben aparecer identificadas en la GAP todas las personas implicadas en la elaboración del documento, junto una declaración de potenciales conflictos de intereses.

### **Procedimiento de elaboración de las gap sego-SEMEPE**

La SEMEPE de la SEGO asume la coordinación de la elaboración de las GAP SEGO-SEMEPE en el ámbito de la Medicina Perinatal, atendiendo a las demandas y necesidades de los profesionales.

### **EQUIPO DE TRABAJO**

La SEMEPE de la SEGO propondrá un equipo de trabajo para cada proceso asistencial (GAP).

**Autores:** idealmente compuesto por 2 socios de la SEGO con experiencia reconocida en el tema.

**Revisores:** idealmente compuesto por 3-5 socios de la SEGO con experiencia reconocida en el tema.

**Asesores externos:** idealmente compuesto por socios de la SEGO con experiencia reconocida en el tema.

**Coordinadores:** idealmente compuesto por 1-2 miembros de la Junta Directiva de la SEMEPE u otros socios de la SEGO en los que se delegue esta tarea.

### **PLAN DE TRABAJO**

La Junta Directiva de la SEMEPE designa a los coordinadores de la GAP y propone a un número pertinente de autores, revisores y asesores externos, de acuerdo a las características propias de cada guía, entre miembros de la SEGO con reconocida experiencia en el tema.

Los autores son los responsables de:

- Formulación de las preguntas clínicas.
- Búsqueda y selección de la evidencia.
- Elaboración de un primer documento de recomendaciones.

Posteriormente, el primer documento es difundido entre los revisores, que realizarán una revisión crítica con el objetivo de sugerir potenciales modificaciones.

Los autores realizarán una versión final del documen-

to, una vez recibida la evaluación por parte de todos los miembros del comité de revisores.

Esta versión final será de nuevo sometida a la valoración por parte de los revisores, asesores externos y coordinadores, para proceder a la aprobación final de la GAP SEMEPE.

Dicho documento es adecuadamente maquetado y difundido, de acuerdo con la normativa de la SEGO, por los servicios centrales de la Sociedad.

### **METODOLOGÍA**

#### **Formulación de las preguntas clínicas y búsqueda de la evidencia**

Como primer paso, el comité coordinador deberá plantear las preguntas clínicas relevantes que deben aparecer en la GAP, de acuerdo con las normas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados "outcomes").

Las recomendaciones incluidas en las GAP SEMEPE deben estar basadas de forma prioritaria en resultados publicados por revisiones sistemáticas, estudios científicos de alto impacto y recomendaciones de organismos y asociaciones profesionales nacionales e internacionales de prestigio contrastado, con el fin de garantizar la mayor evidencia científica disponible.

#### **Evaluación de calidad de la evidencia y fuerza de recomendación**

Todas las recomendaciones incluidas en la GAP deben presentar tanto su nivel de evidencia como la fuerza de las recomendaciones.

El Ministerio de Sanidad (91) propone la metodología desarrollada por el grupo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) (92), para evaluar la calidad de la evidencia y formular las recomendaciones en las GAP. El grupo GRADE ha desarrollado una plataforma electrónica denominada Guidelines Development Tool (<http://gdt.guidelinedevelopment.org/>), que puede facilitar la evaluación de la calidad de la evidencia.

Las evidencia disponible para elaborar las recomendaciones debe ser puntuada del 1 a 9:

- Variables claves para tomar una decisión: puntuación de 7 a 9.
- Variables importantes (pero no claves): puntuación de 4 a 6.
- Variables poco importantes: puntuación de 1 a 3.

**Calidad de la evidencia.** Cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas de los ECA tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos

en la tabla X pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

**Fuerza de la recomendación.** El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles. Ambas categorías pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención (Tabla XI).

**Redacción y edición de las recomendaciones**

El objetivo de las GAP SEMEPE es facilitar la asistencia clínica, por lo que deben ser una herramienta práctica y de ágil consulta. Se aconseja una redacción sencilla y precisa, centrada en las recomendaciones de actuación, evitando

entrar en el desarrollo de conceptos fisiopatológicos.

De cara a una presentación sistemática y homogénea, se recomienda que las GAP SEGO-SEMEPE estén estructuradas en los siguientes apartados:

1. Justificación.
2. Objetivos.
3. Población diana/excepciones (ejemplo: gestación gemelar).
4. Definiciones.
5. Metodología en la búsqueda de la evidencia. Términos de búsqueda, fuentes de información, etc.

**Tabla X.**  
Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad de la evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

\* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (por ejemplo, de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (por ejemplo, de alto a bajo); \*\* un RR estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles;\*\*\* un RR estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez. Fuente: adaptado de (93). RR: riesgo relativo.

**Tabla XI.**  
Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de recomendación

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Fuente: adaptado de (94).

6. Recomendaciones. Desarrollo de las recomendaciones para cada una de las preguntas clínicas planteadas. Todas las recomendaciones deben tener su nivel de evidencia y grado de recomendación. Se aconseja una redacción concisa y directa, basada, en la medida de lo posible, en figuras con algoritmos de decisión de rápida consulta.
7. Tabla resumen de las recomendaciones expuestas.
8. Bibliografía. (Incluida durante el texto de la GAP).
9. Autores: nombre y filiación laboral de los autores, miembros del comité coordinador, comité de revisores y comité de asesores externos.
10. Conflictos de intereses.

En este caso, por razones editoriales, se ha ubicado primero el apartado 9, y se ha puesto la bibliografía al final, por detrás de los conflictos de intereses.

#### **Evaluación por asesores externos y aprobación del documento**

El documento final elaborado por los autores tras las recomendaciones de los revisores externos debe ser evaluado y aprobado por los revisores, asesores externos y coordinadores.

#### **CRONOGRAMA Y REVISIÓN DE LAS GAP SEMEPE**

Se propone el siguiente cronograma de trabajo como esquema para la elaboración de las GAP SEMEPE:

- Fase 1: elaboración de las preguntas clínicas, búsqueda de la evidencia y elaboración del primer documento por parte del comité coordinador: 4 meses.
- Fase 2: revisión y recomendaciones por el comité de revisores: 1 mes.
- Fase 3: elaboración del segundo documento por parte del comité de coordinación: 2 meses.
- Fase 4: evaluación y aprobación del documento final por parte del comité de asesores externos: 1 mes.
- Fase 5: edición y difusión de la GAP SEGO-SEMEPE por parte de los servicios centrales de la SEGO.

La actualización de las GAP SEMEPE es responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Es recomendable actualizar las GAP SEMEPE con una periodicidad bianual, o antes si la evolución científica o tecnológica lo aconseja. Toda actualización por parte del comité de coordinación debe ser de nuevo sometida a evaluación por parte del comité de revisores y aprobada por el comité de asesores externos.

#### **AUTORES**

---

*Katy de Paco Matallana, Elisa Llurba Olivé*

#### **REVISORES**

*Eduard Gratacós Solsona, Ignacio Herraiz García, Juan Carlos Melchor Marcos, Begoña Muñoz Abellana*

#### **ASESORES EXTERNOS**

*Eugenia Antolín Alvarado, Begoña Adiego Burgos, Alfredo Perales Marín*

#### **COORDINADORES**

*Juan Luis Delgado Marín, Daniel Orós López*

#### **CONFLICTOS DE INTERESES**

---

- Begoña Adiego Burgos no tiene conflictos de intereses.
- Eugenia Antolín Alvarado no tiene conflictos de intereses.
- Juan Luis Delgado Marín ha realizado labores de asesoría clínica a Roche Diagnostics y Thermo Fisher Scientific.
- Eduard Gratacós Solsona no tiene conflictos de intereses.
- Ignacio Herraiz García ha realizado labores de asesoría clínica a Roche Diagnostics, Thermo Fisher Scientific y Alexión.
- Juan Carlos Melchor Marcos ha recibido honorarios de Roche Diagnostics por impartición de ponencias.
- Begoña Muñoz Abellana no tiene conflictos de intereses.
- Elisa Llurba Olivé ha realizado labores de asesoría clínica a Roche Diagnostics.
- Daniel Orós López no tiene conflictos de intereses.
- Katy de Paco Matallana ha recibido honorarios de Roche Diagnostics por impartición de ponencias.
- Alfredo Perales Marín ha realizado labores de asesoría clínica a Roche Diagnostics.

#### **ABREVIATURAS**

---

AVC: accidente vascular cerebral

AAS: ácido acetilsalicílico

AMP: ampolla

AINE: antiinflamatorios no esteroideos	IAM: infarto agudo de miocardio
AUC: área bajo la curva	IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa
BAV: bloqueo aurículo-ventricular	IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
BIC: bomba de infusión continua	ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
CID: coagulación intravascular diseminada	IRA: insuficiencia respiratoria aguda
CIR: crecimiento intrauterino restringido	ISSHP: International Society for the Study of the of Hypertension in Pregnancy
DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta	LDH: lactato deshidrogenasa
DM: diabetes mellitus	MF: maduración fetal
EG: edad gestacional	MoM: múltiplos de la mediana
EAP: edema agudo de pulmón	p: percentil
ECG: electrocardiograma	PC: perfusión continua
EV: endovenoso	PFE: peso fetal estimado
ECA: ensayo clínico aleatorio	PE: preeclampsia
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular	PA: presión arterial
PIGF: factor de crecimiento placentario	PAM: presión arterial media
FP: fase precoz	PAD: presión arterial diastólica
FT: fase tardía	PAS: presión arterial sistólica
FC: frecuencia cardiaca	PIC: presión intracraneal
FR: frecuencia respiratoria	PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo
GAP: Guía de Asistencia Práctica	ROTS: reflejos osteotendinosos
HBPM: heparina de bajo peso molecular	RCTG: registro cardiotocográfico
HTA: hipertensión arterial	RR: riesgo relativo
HG: hipertensión gestacional	SEMEPE: Sección de Medicina Perinatal
IC: índice de confianza	SG: semanas de gestación
IMC: índice de masa corporal	SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
IPAUT: índice de pulsatilidad de las arterias uterinas	SF: suero fisiológico
IPmAUT: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas	TD: tasa de detección



TFP: tasa de falsos positivos

TP: tiempo protrombina

sFlt-1: tirosina quinasa 1 soluble similar al FMS

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VO: vía oral

## BIBLIOGRAFÍA

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7.
- Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489-97.
- Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: Disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008;117:405-10.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving mothers' lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(Suppl 1):1-203. Erratum en: *BJOG* 2015;122:e1.
- Shennan AH, Redman C, Cooper C, Milne F. Are most maternal deaths from pre-eclampsia avoidable? *Lancet* 2012;379:1686-7.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
- Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:261-7.
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet* 2019;145(Suppl1):1-33.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No 202. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;133:e1-e25.
- Comino-Delgado R. Hypertensive states of pregnancy in Spain. *Hypertens Pregnancy* 1986;5:217-20.
- Llurba E, Carreras E, Gratacós E, Juan M, Astor J, Vives A, et al. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* 2009;2009:275613.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
- 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.
- Crispi F, Llurba E, Dominguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:303-9.
- McElrath TF, Lim KH, Pare E, Rich-Edwards J, Pucci D, Troisi R, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:407.e1-7.
- Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911-9.
- Mari G, Hanif F, Kruger M. Sequence of cardiovascular changes in IUGR in pregnancies with and without preeclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:377-83.
- SMFM Research Committee, Grantz KL, Kawakita T, Lu YL, Newman R, Berghella V, Caughey A. SMFM Special Statement: State of the science on multifetal gestations: Unique considerations and importance. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:B2-12.
- Bergeron T, Roberge S, Carpentier C, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Prevention of preeclampsia with aspirin in multiple gestations: A systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2016;33:605-10.
- Cade TJ, Gilbert SA, Polvakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:179-82.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;122:1122-31.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.
- Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86-98.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
- O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon L, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:103.e1-2.
- O'Gorman N, Wright D, Liona C, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, et al. Accuracy of competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:751-5.
- Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:203.e1-203.e10.
- Scazzocchio E, Croveto F, Triunfo S, Gratacós E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:188-93.
- Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2020. DOI:doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.020.
- Francisco C, Wright D, Benk Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:589-95.
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.
- Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:141-6.
- Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am*

- J Perinatol 2012;29:551-6.
37. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110-20.
  38. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: Systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287-93.
  39. Chaemsaitong P, Cuenca-Gómez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2019. pii:S0002-9378(19)31062-2.
  40. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8.
  41. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701-5.
  42. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:483-9.
  43. Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, Pulliam DA, Arheart KL, Sibai BM. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:892-900.
  44. Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A, Kainer F, Friese K, Oberhoffer R. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus-related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005;209:65-8.
  45. Wyatt-Ashmead J. Antenatal closure of the ductus arteriosus and hydrops fetalis. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:469-74.
  46. 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.
  47. De Berardis G, Lucisano G, D'Etorre A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012;307:2286-94.
  48. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD001059.
  49. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
  50. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.
  51. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58.e1-8.
  52. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al.; PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: A multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393(10183):1807-18.
  53. Salahuddin S, Wenger JB, Zhang D, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2016;35:330-45.
  54. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Diagnostics Assessment Panel. PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio) [Internet]. London: NICE; 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>.
  55. Herraiz I, Llorba E, Verlohren S, Galindo A; Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2018;43:81-9.
  56. Hund M, Verhagen-Kamerbeek W, Reim M, Messinger D, Van der Does R, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PIGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia-the PreOS study protocol. *Hypertens Pregnancy* 2015;34:102-15.
  57. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Beke-dam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPIAT): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979-88.
  58. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszcak, et al.; PHOENIX Study Group. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): A randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10204):1181-90.
  59. Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD009273.
  60. Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
  61. 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.
  62. 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.
  63. Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, Mol BW, Von Dadelszen P, Ganzevoort W, et al. Development and validation of prediction models for risks of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): A prospective cohort study. *Health Technol Assess* 2017;21:1-100.
  64. Dennis AT. Management of pre-eclampsia: Issues for anaesthetists. *Anaesthesia* 2012;67:1009-20.
  65. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:470-5.
  66. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
  67. Viteri OA, England JA, Alrais MA, Lash KA, Villegas MI, Ashimi Balogun OA, et al. Association of nonsteroidal antiinflammatory drugs and postpartum hypertension in women with preeclampsia with severe features. *Obstet Gynecol* 2017;130:830-5.
  68. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: Summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019;366:15119.
  69. Wagner SJ, Acquah LA, Lindell EP, Craici IM, Wingo MT, Rose CH, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and eclampsia: Pressing the case for more aggressive blood pressure control. *Mayo Clin Proc* 2011;86:851-6.
  70. Stella CL, Dacus J, Guzman E, Dhillion P, Coppage K, How H, et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: Lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:381.e1-6.
  71. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:914-34.
  72. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:311-6.
  73. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
  74. Hutcheon JA, Lisonkova S, Magee LA, Von Dadelszen P, Woo HL, Liu S, et al. Optimal timing of delivery in pregnancies with pre-existing hypertension. *BJOG* 2011;118:49-54.
  75. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. Postpartum management of hypertension. *BMJ* 2013;346:f894.
  76. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funal EF, Triche EW, Paldas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944-51.
  77. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359:800-9.

78. Tolcher MC, Chu DM, Hollier LM, Mastrobattista JM, Racusin DA, Ramin SM, et al. Impact of USPSTF recommendations for aspirin for prevention of recurrent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:365.e1-365.e8
79. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:742-9.
80. Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:42-8.
81. Dabl Educational Trust [Internet]. Dublin: Dabl® Educational Trust. Accuracy Criteria. Disponible en: [http://dablededucational.org/accuracy\\_criteria.html](http://dablededucational.org/accuracy_criteria.html).
82. Wright A, Wright D, Ispas CA, Poon LC, Nicolaides KH. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:698-706.
83. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014;2014:297397.
84. Wright D, Silva M, Papadopoulos S, Wright A, Nicolaides KH. Serum pregnancy associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:42-50.
85. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:591-8.
86. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive Summary. SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:416-38.
87. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate treatment for the prevention of eclampsia: A brief review. *Stroke* 2009;40:1169-75.
88. Anderson PO. Treating hypertension during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2018; 13:95-6.
89. Meher S, Ábalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003514.
90. Institute of Medicine (US). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust [Internet]. Graham R, et al., editores. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Disponible en: <http://www.nap.edu/read/13058/chapter/1>.
91. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016. [Citado en febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion\\_2/?capitulo](http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo).
92. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editores. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. The GRADE Working Group, 2013. Disponible en: [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.html).
93. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.
94. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-25.