GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 45

Noviembre 2021

IETSI EsSalud | INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Christian Rafael Miranda Orrillo

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

V°B°
L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

Ricardo Eric Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Gerente (e) de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Omar Yanque Robles, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Raúl Alegría Guerrero, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud
- Marco Uriarte Morales, Hospital II Ramón Castilla, EsSalud
- Wilmer Valencia Vargas, Policlínico Chincha, EsSalud
- Jorge Arroyo Campuzano, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Lourdes Sheillah Torres Peña, Hospital Luis Negreiros Vega, Essalud
- Rita Ada Meza Padilla, Gerencia Central de Prestaciones, EsSalud
- Carmen Meza Luis, Gerencia Central de Prestaciones, EsSalud
- Naysha Yamilet Becerra Chauca, IETSI, EsSalud
- Wendy Carolina Nieto Gutiérrez, IETSI, EsSalud
- Stefany Salvador Salvador, IETSI, EsSalud
- Lourdes del Rocío Carrera Acosta, IETSI, EsSalud

Revisor Metodológico

Dr. Álvaro Taype Rondán. Médico Epidemiólogo
Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Perú

Revisora Clínica

Dra. Rommy Helena Novoa Reyes. Médica especialista en Ginecología y Obstetricia
Magíster en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Departamento de Obstetricia y Perinatología, Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo de la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2021"

Agradecimientos

Brañez Condorena, Ana Lida. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana, Lima, Perú, por su colaboración en la revisión de la claridad de los flujogramas.

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta
Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de Contenido

I. Lista de recomendaciones y puntos de Buena Práctica Clínica 6
II. Flujogramas 11
III. Generalidades 13
Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía 13
Objetivo y población de la GPC 15
Usuarios y ámbito de la GPC 15
IV. Métodos 16
a. Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG) 16
b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor 17
c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces 17
d. Búsqueda de GPC previas 17
e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO 18
i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC: 19
ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos: 19
iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta: 19
f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia 20
i. Evaluación de riesgo de sesgo 20
ii. Evaluación de la certeza de la evidencia 21
g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica 21
h. Validación de la Guía de Práctica Clínica 21
V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones 24
Pregunta 1. En gestantes en riesgo de desarrollar preeclampsia, ¿se debería brindar ácido acetilsalicílico? 24
Pregunta 2. En gestantes con hipertensión gestacional leve con o sin preeclampsia, ¿se debería brindar antihipertensivos? 34
Pregunta 3. En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad ¿se debería brindar dar sulfato de magnesio u algún otro anticonvulsivante? 49
Pregunta 4. En gestantes con hipertensión severa, ¿se debería brindar nifedipino, labetalol o hidralazina? 68
Pregunta 5. En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad, ¿se debería brindar un manejo intervencionista o expectante en cuanto a la resolución del embarazo? 80
Pregunta 6. En gestantes con eclampsia, ¿se debería brindar sulfato de magnesio u algún otro anticonvulsivante? 92

V°B°
L. CABRERA A.
GERENTE(o)
ESSALUD

Pregunta 7. En gestantes con síndrome HELLP, ¿se debería brindar corticoides para el manejo del síndrome HELLP?.....110

Pregunta 8. En pacientes que han tenido preeclampsia, ¿cuáles serían las estrategias de monitoreo en el periodo post parto?.....116

VI. Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC.....118

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....119

VIII. Referencias.....120

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO

VERSIÓN EXTENSA

I. Lista de recomendaciones y puntos de Buena Práctica Clínica

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Prevención		
Pregunta 1: En gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia, ¿se debería brindar ácido acetilsalicílico?		
Se define como gestante con riesgo de desarrollar preeclampsia a aquella gestante que cuenta con alguno de los siguientes criterios: • Antecedente de enfermedad hipertensiva en el embarazo anterior • Enfermedad renal crónica • Enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido • Diabetes tipo 1 o tipo 2 • Hipertensión crónica O, se puede considerar como gestante en riesgo de desarrollar preeclampsia cuando presenta al menos dos de los siguientes criterios: • Primer embarazo • Edad ≥40 años • Intervalo intergenésico > 10 años • Índice de masa corporal ≥30 kg/m^2 durante el primer control • Antecedentes familiares de preeclampsia • Embarazo múltiple • Uso de técnicas de reproducción asistida El uso de indicadores basados en ultrasonografía Doppler, como la pulsatilidad de la arteria uterina, podrán realizarse solo cuando el médico lo crea justificado y si está disponible. Se tendrá en cuenta que esta prueba ha demostrado baja sensibilidad, por ende, el inicio de ácido acetilsalicílico no será restringido ni retrasado únicamente en base a los resultados de dichos estudios.	BPC	
En gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia, recomendamos brindar ácido acetilsalicílico a una dosis de entre 100 a 150 mg desde las 12 a 16 semanas de gestación.	**Recomendación fuerte a favor**	**Moderada** (⊕⊕⊕⊖)
Si el primer control prenatal de la gestante con riesgo de desarrollar preeclampsia se realizó después de las 16 semanas de gestación, el inicio de ácido acetilsalicílico puede extenderse hasta antes de las 20 semanas de gestación. La indicación de ácido acetilsalicílico será hasta la detección de la preeclampsia o hasta las 36 semanas de gestación, lo que ocurra primero.	BPC	
Se indicará a todas las gestantes 2000 mg diario de calcio desde las 20 semanas de gestación hasta el final del embarazo.	BPC	
En pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia se debe realizar una referencia a un nivel de atención de salud con una mayor capacidad resolutiva (nivel II o III); sin embargo, esto no debe retrasar el inicio de la terapia con ácido acetilsalicílico en el establecimiento de salud donde se haya identificado el riesgo.	BPC	
Manejo		
Pregunta 2: En gestantes con hipertensión leve o preeclampsia sin criterios de severidad, ¿se debería brindar antihipertensivos?		

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

En gestantes con hipertensión gestacional leve con o sin preeclampsia, o con hipertensión crónica, se debe realizar referencia a establecimiento de salud con capacidad resolutiva (nivel II o III).	**BPC**	
En gestantes con hipertensión gestacional leve con o sin preeclampsia sugerimos no brindar antihipertensivos.	**Recomendación condicional en contra**	**Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**
Las mujeres con diagnóstico de preeclampsia sin criterios de severidad podrían ser atendidas de manera ambulatoria solo si se determina, a criterio médico, que la gestante se encuentra estable y que tenga tiene acceso a un medio de transporte adecuado que garantice un desplazamiento fácil y rápido al establecimiento de salud con capacidad resolutiva (nivel II o III) al presentarse un signo de alarma.	**BPC**	
Las mujeres con hipertensión gestacional leve, preeclampsia sin criterios de severidad, o con hipertensión crónica; quienes estén con manejo ambulatorio; deberán tener controles prenatales, idealmente cada semana, y se le deberán realizar pruebas de laboratorio para valorar el empeoramiento de la condición materna (proteinuria, creatinina sérica, recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, LDH, entre otros) así como evaluaciones ecográficas para valorar condición fetal de manera regular.	**BPC**	
En gestantes con hipertensión gestacional, hipertensión crónica, o preeclampsia con o sin criterios de severidad, realizar el monitoreo de la presión arterial con la técnica adecuada: • Con esfigmomanómetro aneroide, de mercurio, manual de no mercurio o dispositivo automático validado. • Usar brazalete adecuado para tamaño de la parte superior del brazo (longitud 1.5 veces la circunferencia de la parte superior del brazo o brazalete que rodee el 80% o más del brazo). • En posición sentada o decúbito lateral izquierdo, con el brazo de la mujer a la altura del corazón. • Después de cinco minutos de descanso en un ambiente tranquilo.	**BPC**	
En gestantes con hipertensión gestacional, hipertensión crónica o preeclampsia sin criterios de severidad; quienes estén con manejo ambulatorio; brindar educación sobre el automonitoreo diario de la presión arterial y signos de alarma obstétricos. Asimismo, de experimentar alguno de esos signos o el aumento de la presión arterial, se debe remarcar la necesidad de acudir de inmediato al establecimiento de salud con capacidad resolutiva (nivel II o III).	**BPC**	
Pregunta 3. En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad, ¿se debería brindar sulfato de magnesio u algún otro anticonvulsivante?		
En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad recomendamos:		
Brindar sulfato de magnesio.	**Recomendación fuerte a favor**	**Moderada (⊕⊕⊕⊖)**
Brindar sulfato de magnesio en lugar de diazepam.	**Recomendación fuerte a favor**	**Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**
Brindar sulfato de magnesio en lugar de fenitoína.	**Recomendación fuerte a favor**	**Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**
En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad, el sulfato de magnesio será administrado de la siguiente manera: - Dosis de ataque: 4 g IV durante 15 a 20 minutos. - Dosis de mantenimiento: 1 g IV por hora durante al menos 24 horas después de iniciada la infusión. - Dosis máxima: 40 g en 24 horas	**BPC**	
En mujeres que reciben sulfato de magnesio se deberá monitorizar lo siguiente durante todo el tiempo en que lo reciben:	**BPC**	

- La presión arterial y el pulso cada 5 minutos hasta que vuelvan a su estado basal, y luego cada 30 minutos. - La frecuencia respiratoria y los reflejos patelares cada hora - La temperatura cada hora - Latidos cardíacos fetales - Balance hídrico estricto		
En caso de intoxicación por sulfato de magnesio, se administrará gluconato de calcio al 10%/10 ml de 15 a 30 ml IV en bolo por 5 minutos. Los signos de intoxicación son: - Reflejos tendinosos profundos ausentes - Frecuencia respiratoria menor a 12/min Tomar en cuenta que la pérdida de reflejo patelar suele aparecer con concentración plasmática de magnesio de 3.5 a 5 mmol/L (9–12 mg/dL), la parálisis respiratoria con 6 a 7 mmol/L (15–17 mg/dL), alteraciones cardíacas desde 7.5 mmol/L.	**BPC**	
En mujeres con indicación de terapia con sulfato de magnesio, se restringirá la fluidoterapia a 80ml/hora.	**BPC**	
Pregunta 4: En gestantes con hipertensión severa, ¿se debería brindar nifedipino, labetalol o hidralazina?		
En gestantes con hipertensión severa, sugerimos brindar nifedipino como terapia antihipertensiva de primera línea.	**Recomendación condicional a favor**	**Baja** (⊕⊕⊖⊖)
En gestantes con hipertensión severa, sugerimos brindar labetalol como terapia antihipertensiva alternativa al nifedipino.	**Recomendación condicional a favor**	**Muy baja** (⊕⊖⊖⊖)
La dosis con nifedipino es: - Inicial: 10 a 20 mg VO, repetir dosis de ser necesario. - Máxima total: 120 mg VO en 24 horas. La dosis con labetalol es: Inicial: 20 mg IV por dos minutos, seguido de 20 mg a los 10 minutos, luego 40 mg a los siguientes 10 minutos, luego 80 mg a los siguientes 10 minutos. - Máxima Total: 300 mg por vía intravenosa.	**BPC**	
La elección del uso de labetalol para la hipertensión severa durante el embarazo, debe basarse principalmente en la experiencia de uso del equipo de salud que lo administrará, aceptación de la gestante, la presencia de contraindicaciones del uso del nifedipino y la disponibilidad local.	**BPC**	
Se restringirá el uso de diuréticos salvo a las mujeres que presenten sobrecarga de líquidos o a quienes, de acuerdo al criterio médico, lo necesiten.	**BPC**	
Pregunta 5. En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad, ¿se debería brindar un manejo intervencionista o expectante en cuanto a la resolución del embarazo?		
En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad, sugerimos brindar un manejo intervencionista y finalizar el embarazo dentro de las 24 a 48 horas siguientes al diagnóstico. *Observación: Un grupo estrictamente seleccionado de mujeres con preeclampsia con criterios de severidad puede tener un manejo expectante si, a criterio médico, el estado materno-fetal lo permite y se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para el monitoreo estricto de la condición materno-fetal. El manejo intervencionista incluye la maduración fetal.*	**Recomendación condicional a favor**	**Muy baja** (⊕⊖⊖⊖)
En mujeres que tienen una edad gestacional confiable de 24^{+0} a 33^{+6} semanas, en quienes el parto pretérmino es considerado inminente (como en mujeres con preeclampsia con criterios de severidad) y no haya evidencia clínica de infección, brindar corticoides prenatales.	**BPC**	

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

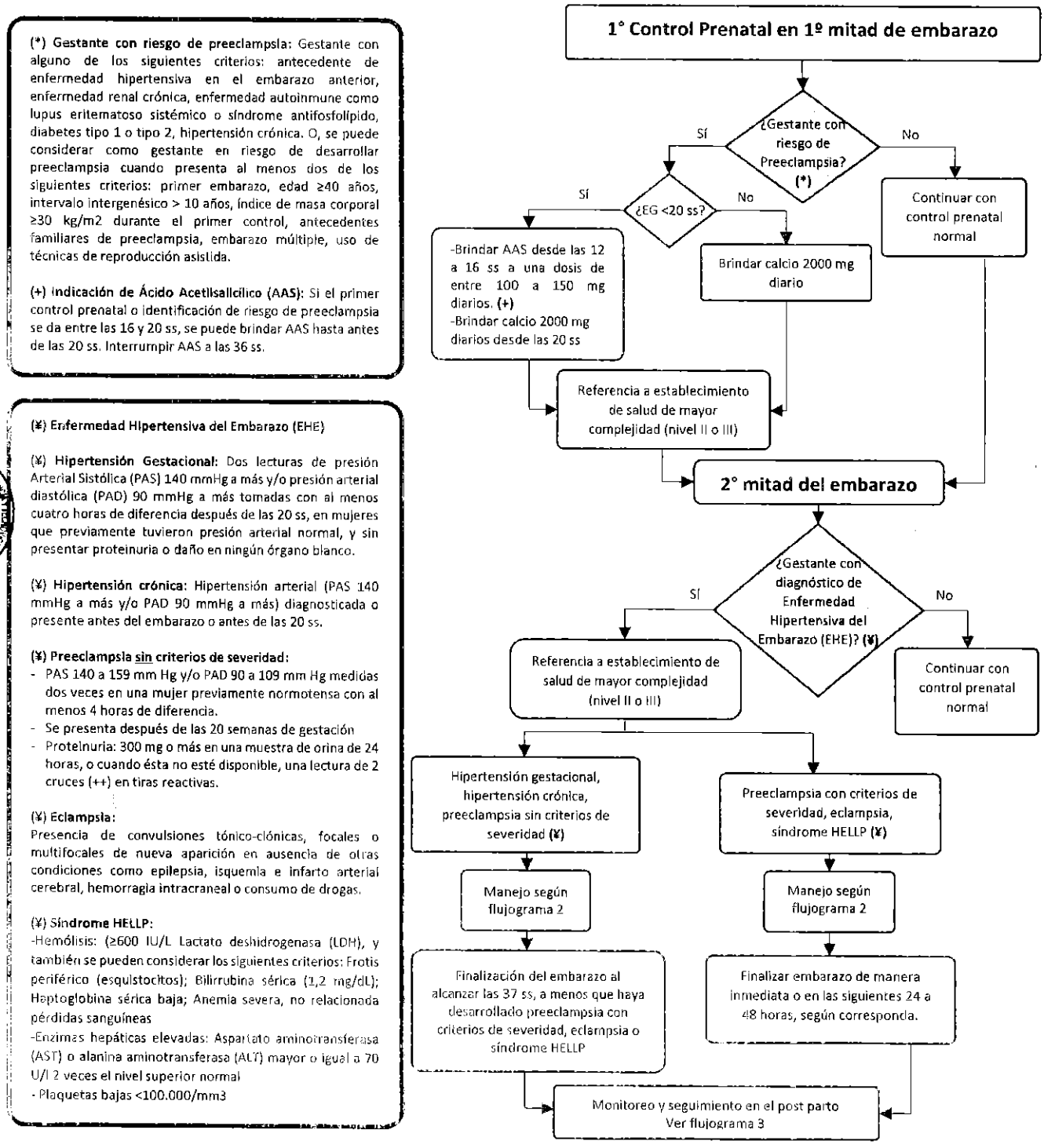
Cuando se decida administrar corticoides prenatales, brindar un ciclo de dexametasona IM (6mg cada 12 horas hasta completar 4 dosis) o de betametasona IM (12mg cada 24 horas hasta completar 2 dosis). No se administrará una segunda dosis de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal a las mujeres que ya hayan recibido dosis de sulfato de magnesio para prevención y/o recurrencia de eclampsia.		
En gestantes con menos de 37 semanas y preeclampsia sin criterios de severidad, o hipertensión gestacional, o hipertensión crónica, la finalización del embarazo se manejará de manera expectante hasta cumplir las 37 semanas, o hasta que la gestante desarrolle preeclampsia con criterios de severidad, o hasta que exista alguna indicación adicional para la finalización del embarazo (cualquiera que ocurra primero).	**BPC**	
En gestantes con 37 semanas de gestación a más, y preeclampsia sin criterios de severidad, hipertensión gestacional o hipertensión crónica, se finalizará el embarazo dentro de las 24 a 48 horas.	**BPC**	
En gestantes con eclampsia o síndrome HELLP, se finalizará la gestación independientemente de la edad gestacional.	**BPC**	
La vía de parto priorizada deberá ser la vía vaginal. La preeclampsia por sí sola no es una indicación de parto por cesárea a menos que exista alguna contraindicación que comprometa a la madre y/o al feto.	**BPC**	
Pregunta 6. En gestantes con eclampsia, ¿se debería brindar sulfato de magnesio u algún otro anticonvulsivante?		
En gestantes con eclampsia recomendamos		
Brindar sulfato de magnesio en lugar de diazepam	**Recomendación fuerte a favor.**	**Baja** (⊕⊕⊖⊖)
Brindar sulfato de magnesio en lugar de fenitoína.	**Recomendación fuerte a favor.**	**Baja** (⊕⊕⊖⊖)
En gestantes con eclampsia, el uso de diazepam o fenitoína será considerado solo en caso no se tenga disponible el sulfato de magnesio.	**BPC**	
En gestantes con eclampsia, el sulfato de magnesio será administrado de la siguiente manera: - Dosis de ataque: 4 g IV durante 20 minutos. - Dosis de mantenimiento: 1 g IV por hora durante al menos 24 horas después de iniciada la infusión - Dosis máxima: 40 g en 24 horas	**BPC**	
Si la gestante tiene otro episodio de eclampsia durante la preparación del sulfato de magnesio, se podrá administrar Diazepam 5-10 mg IV a una velocidad de 2-5 mg/minuto. Luego se continuará con la dosis de mantenimiento del sulfato de magnesio. La administración de diazepam deberá ser realizada en ambientes donde se garantice el monitoreo hemodinámico estricto y la atención de posibles efectos adversos graves.	**BPC**	
Si la gestante tiene otro episodio de eclampsia durante la administración de la dosis de mantenimiento de sulfato de magnesio, se administrará sulfato de magnesio 2 g IV durante cinco minutos. Esta dosis puede repetirse después de dos minutos.	**BPC**	
Durante la administración de sulfato de magnesio se deberá monitorizar: - La presión arterial y el pulso cada 5 minutos hasta que vuelvan a su estado basal, y luego cada 30 minutos. - La frecuencia respiratoria y los reflejos patelares cada hora - La temperatura cada hora - Latidos cardíacos fetales - Balance hídrico estricto	**BPC**	
En caso de intoxicación por sulfato de magnesio, se administrará gluconato de calcio al 10%/10 ml, de 15 a 30 ml IV en bolo por 5 minutos.	**BPC**	

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

Los signos de intoxicación son: - Reflejos tendinosos profundos ausentes - Frecuencia respiratoria menor a 12/min. Tomar en cuenta que la pérdida de reflejo patelar suele aparecer con concentración plasmática de magnesio de 3.5 a 5 mmol/L (9–12 mg/dL), la parálisis respiratoria con 6 a 7 mmol/L (15–17 mg/dL), alteraciones cardíacas desde 7.5 mmol/L.		
Pregunta 7: En gestantes con síndrome HELLP, ¿se debería brindar corticoides para el manejo del síndrome HELLP?		
En gestantes con síndrome HELLP, sugerimos no brindar corticoesteroides para el manejo específico del síndrome HELLP	**Recomendación condicional en contra**	**Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**
El manejo del síndrome HELLP se realizará de manera individualizada de acuerdo al criterio del equipo médico interdisciplinario.	**BPC**	
Seguimiento		
Pregunta 8: En el post parto de pacientes que han tenido preeclampsia, ¿cómo se debería realizar el monitoreo?		
En mujeres que han tenido preeclampsia, se debe indicar por lo menos dos controles durante el primer mes posterior al parto con el médico gineco-obstetra para el monitoreo de la presión arterial de la paciente, indicación de la evaluación de proteinuria, y consideración de interconsulta a otros servicios especializados (cardiología, nefrología etc.)	**BPC**	
Durante las consultas postnatales de las mujeres que han tenido preeclampsia, se les debe brindar educación sobre el aumento de riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y renales crónicas, así como brindar recomendaciones para cambios de estilos de vida con el fin de reducir su riesgo de enfermedades cardiovasculares, en especial mantener un índice de masa corporal dentro del rango saludable antes de su próximo embarazo (18,5 a 24,9 kg/m^2).	**BPC**	
De no presentar proteinuria ni hipertensión en la revisión postnatal durante el primer mes posterior al parto, no es necesario realizar un seguimiento adicional por el médico gineco-obstetra. Sin embargo, de identificar proteinuria o hipertensión arterial después del primer mes posterior al parto, se debe realizar interconsulta a la especialidad de nefrología y cardiología, respectivamente, para la evaluación y el monitoreo de la paciente.	**BPC**	
Las mujeres que han tenido preeclampsia deberán recibir una atención preconcepcional integral y multidisciplinaria donde se evalúe el estado nutricional, los hábitos nocivos, el estado de inmunización, entre otros. Así mismo, se les debe informar de la probabilidad de un próximo episodio de preeclampsia en un embarazo posterior (1 de cada 6 mujeres). Adicionalmente, brindar consejería en planificación familiar, comunicando que, si el riesgo de desarrollar un nuevo caso de enfermedad hipertensiva severa es alto (en mujeres que tuvieron preeclampsia antes de las 28 semanas [55% de recurrencia]), se debería considerar la anticoncepción quirúrgica definitiva.	BPC	

II. Flujogramas

Flujograma 1. Flujograma de prevención y manejo de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo (EHE)



(*) **Gestante con riesgo de preeclampsia:** Gestante con alguno de los siguientes criterios: antecedente de enfermedad hipertensiva en el embarazo anterior, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido, diabetes tipo 1 o tipo 2, hipertensión crónica. O, se puede considerar como gestante en riesgo de desarrollar preeclampsia cuando presenta al menos dos de los siguientes criterios: primer embarazo, edad ≥40 años, intervalo intergenésico > 10 años, índice de masa corporal ≥30 kg/m2 durante el primer control, antecedentes familiares de preeclampsia, embarazo múltiple, uso de técnicas de reproducción asistida.

(+) **Indicación de Ácido Acetilsalicílico (AAS):** Si el primer control prenatal o identificación de riesgo de preeclampsia se da entre las 16 y 20 ss, se puede brindar AAS hasta antes de las 20 ss. Interrumpir AAS a las 36 ss.

(¥) **Enfermedad Hipertensiva del Embarazo (EHE)**

(¥) **Hipertensión Gestacional:** Dos lecturas de presión Arterial Sistólica (PAS) 140 mmHg a más y/o presión arterial diastólica (PAD) 90 mmHg a más tomadas con al menos cuatro horas de diferencia después de las 20 ss, en mujeres que previamente tuvieron presión arterial normal, y sin presentar proteinuria o daño en ningún órgano blanco.

(¥) **Hipertensión crónica:** Hipertensión arterial (PAS 140 mmHg a más y/o PAD 90 mmHg a más) diagnosticada o presente antes del embarazo o antes de las 20 ss.

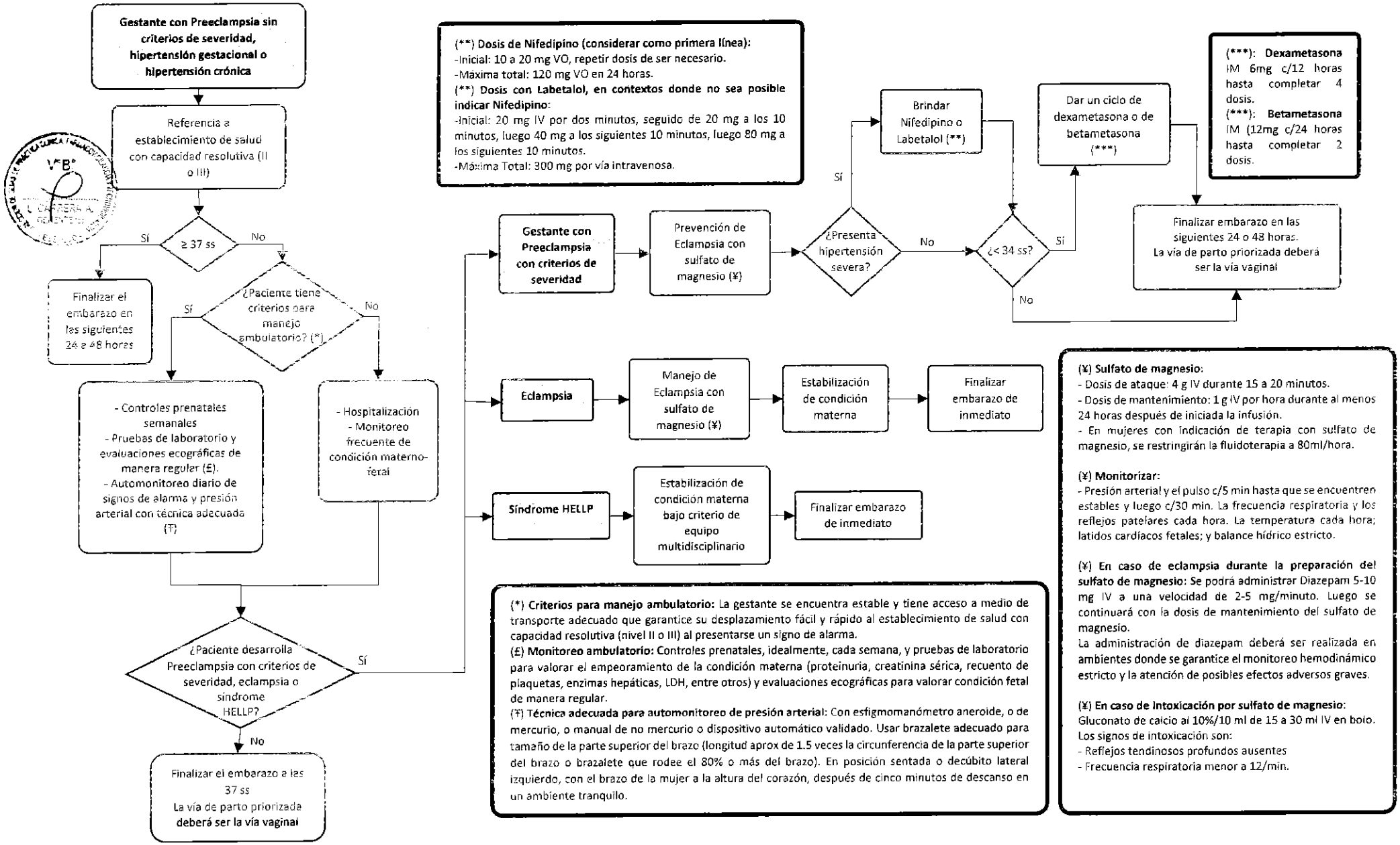
(¥) **Preeclampsia sin criterios de severidad:**
- PAS 140 a 159 mm Hg y/o PAD 90 a 109 mm Hg medidas dos veces en una mujer previamente normotensa con al menos 4 horas de diferencia.
- Se presenta después de las 20 semanas de gestación
- Proteinuria: 300 mg o más en una muestra de orina de 24 horas, o cuando ésta no esté disponible, una lectura de 2 cruces (++) en tiras reactivas.

(¥) **Eclampsia:**
Presencia de convulsiones tónico-clónicas, focales o multifocales de nueva aparición en ausencia de otras condiciones como epilepsia, isquemia e infarto arterial cerebral, hemorragia intracraneal o consumo de drogas.

(¥) **Síndrome HELLP:**
-Hemólisis: (≥600 IU/L Lactato deshidrogenasa (LDH), y también se pueden considerar los siguientes criterios: Frotis periférico (esquistocitos); Bilirrubina sérica (1,2 mg/dL); Haptoglobina sérica baja; Anemia severa, no relacionada pérdidas sanguíneas
-Enzimas hepáticas elevadas: Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) mayor o igual a 70 U/l 2 veces el nivel superior normal
- Plaquetas bajas <100.000/mm3

(¥) **Preeclampsia con criterios de severidad:**
Igual a la preeclampsia sin criterios de severidad, con la adición de al menos uno de los siguientes elementos: ***(la proteinuria no es requerida para el diagnóstico):***
- PAS 160 mmHg a más y/o PAD 110 mmHg a más, medidas dos veces en un corto periodo de tiempo, generalmente de 15 minutos de diferencia.
- Trombocitopenia: Conteo de plaquetas por debajo de 100 x 10^9/l
- Deterioro de la función hepática: Elevadas al doble del límite superior normal, transaminasas 2 veces el valor normal, dolor persistente en cuadrante superior derecho (CSD) grave o dolor epigástrico que no responde a tratamiento y que no es justificado por otras entidades.
- Insuficiencia renal: Creatinina sérica mayor 1,1 mg/dL o 2 veces el valor de referencia
- Edema pulmonar
- Alteraciones cerebrales o visuales de nueva aparición (dolor de cabeza, alteraciones visuales persistentes [fotopsias, escotoma, ceguera cortical, vasoespasmo retiniano], hiperreflexia con clonus sostenido, convulsiones, accidente cerebro vascular, etc.).

Flujograma 2. Manejo, monitoreo y estabilización de la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo.



(*) **Criterios para manejo ambulatorio:** La gestante se encuentra estable y tiene acceso a medio de transporte adecuado que garantice su desplazamiento fácil y rápido al establecimiento de salud con capacidad resolutiva (nivel II o III) al presentarse un signo de alarma.
(£) **Monitoreo ambulatorio:** Controles prenatales, idealmente, cada semana, y pruebas de laboratorio para valorar el empeoramiento de la condición materna (proteinuria, creatinina sérica, recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, LDH, entre otros) y evaluaciones ecográficas para valorar condición fetal de manera regular.
(₸) **Técnica adecuada para automonitoreo de presión arterial:** Con esfigmomanómetro aneroide, o de mercurio, o manual de no mercurio o dispositivo automático validado. Usar brazalete adecuado para tamaño de la parte superior del brazo (longitud aprox de 1.5 veces la circunferencia de la parte superior del brazo o brazalete que rodee el 80% o más del brazo). En posición sentada o decúbito lateral izquierdo, con el brazo de la mujer a la altura del corazón, después de cinco minutos de descanso en un ambiente tranquilo.

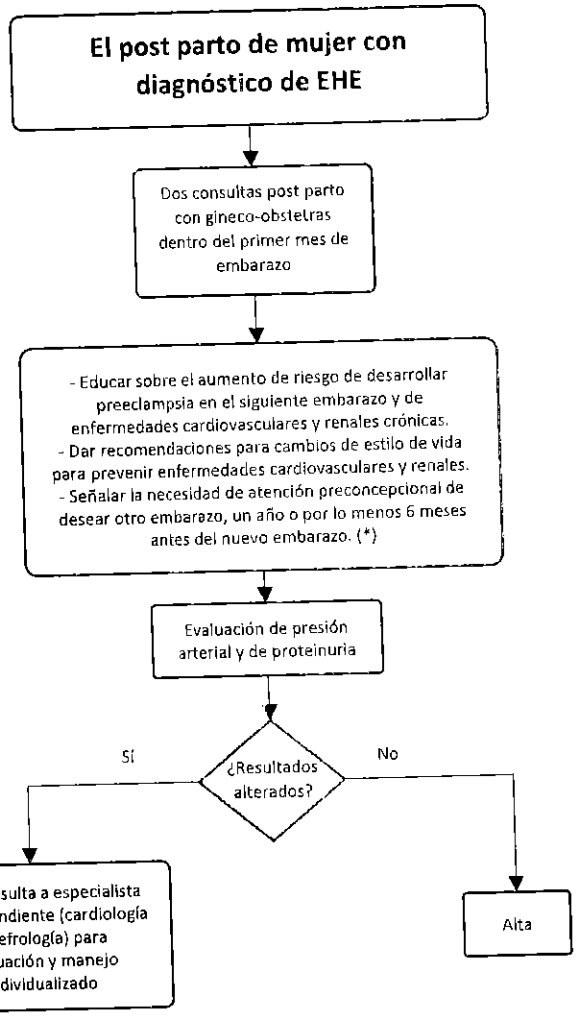
(¥) **Sulfato de magnesio:**
- Dosis de ataque: 4 g IV durante 15 a 20 minutos.
- Dosis de mantenimiento: 1 g IV por hora durante al menos 24 horas después de iniciada la infusión.
- En mujeres con indicación de terapia con sulfato de magnesio, se restringirán la fluidoterapia a 80ml/hora.

(¥) **Monitorizar:**
- Presión arterial y el pulso c/5 min hasta que se encuentren estables y luego c/30 min. La frecuencia respiratoria y los reflejos patelares cada hora. La temperatura cada hora; latidos cardíacos fetales; y balance hídrico estricto.

(¥) **En caso de eclampsia durante la preparación del sulfato de magnesio:** Se podrá administrar Diazepam 5-10 mg IV a una velocidad de 2-5 mg/minuto. Luego se continuará con la dosis de mantenimiento del sulfato de magnesio.
La administración de diazepam deberá ser realizada en ambientes donde se garantice el monitoreo hemodinámico estricto y la atención de posibles efectos adversos graves.

(¥) **En caso de intoxicación por sulfato de magnesio:**
Gluconato de calcio al 10%/10 ml de 15 a 30 ml IV en bolo.
Los signos de intoxicación son:
- Reflejos tendinosos profundos ausentes
- Frecuencia respiratoria menor a 12/min.

Flujograma 3. Monitoreo y seguimiento en el post parto de la mujer con diagnóstico de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo



(*) Atención preconcepcional:
Atención integral y multidisciplinaria donde se evalúa el estado nutricional, los hábitos nocivos, el estado de inmunización entre otros de la mujer con preeclampsia previa que desea de quedar embarazada. Así mismo, se les debe informar de la probabilidad de un próximo episodio de preeclampsia en un embarazo posterior (1 de cada 6 mujeres). Adicionalmente, brindar consejería en planificación familiar, comunicando que, si el riesgo de desarrollar un nuevo caso de enfermedad hipertensiva severa es alto (en mujeres que tuvieron preeclampsia antes de las 28 semanas [55% de recurrencia]), se debería considerar la anticoncepción quirúrgica definitiva.

III. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

Las enfermedades hipertensivas del embarazo (EHE) incluyen un número de condiciones relacionadas a la hipertensión arterial durante la gestación: hipertensión gestacional, hipertensión crónica, preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP, siendo estas tres últimas, desórdenes multisistémicos que ponen en riesgo a la madre y el feto (1, 2).

Aún no se tiene completa comprensión de la patogénesis de la preeclampsia, pero se postula un proceso de dos etapas. La primera etapa es causada por una invasión superficial del trofoblasto, lo que resulta en una remodelación inadecuada de las arterias espirales. Se presume que esto conduce a la segunda etapa, que involucra la respuesta materna a la disfunción endotelial y al desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, lo que da lugar a las características clínicas del trastorno (2).

A nivel mundial, el 2% a 5% de las gestantes desarrollan preeclampsia (2), en el Perú se ha reportado una frecuencia entre 4% a 10% (3), y en el Seguro Social de Salud (EsSalud) se ha reportado en el 8% de las gestantes atendidas (4).

De ellas, la preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP son las entidades que causan mayor morbilidad y mortalidad materna. Según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú, en el 2019, los trastornos hipertensivos del embarazo constituyeron el 19,6% del total de muertes maternas por causa directa, solo después de las hemorragias obstétricas (5).

Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud), a través de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Para esta GPC se consideró importante señalar las definiciones y/o criterios diagnósticos de las condiciones que abarca la presente GPC según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (6).

- ✓ **Hipertensión Arterial (HTA) Leve:**
  - Dos lecturas de presión Arterial Sistólica (PAS) 140 a <160 mmHg y/o Presión arterial diastólica (PAD) 90 a <110mmHg mmHg tomadas con al menos 4 horas de diferencia.

- ✓ **Hipertensión Arterial (HTA) Severa:**
  - PAS 160 mmHg a más y/o PAD 110 mmHg a más, medidas dos veces en un periodo corto de tiempo, generalmente de 15 minutos de diferencia.

- ✓ **Hipertensión Gestacional**:
  - Dos lecturas de PAS 140 mmHg a más y/o PAD 90 mmHg a más tomadas con al menos cuatro horas de diferencia después de las 20 semanas de gestación, en mujeres que previamente tuvieron presión arterial normal, y sin presentar proteinuria o daño en ningún órgano blanco.

- ✓ **Hipertensión crónica:**
  - Hipertensión arterial (PAS 140 mmHg a más y/o PAD 90 mmHg a más) diagnosticada o presente antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación.

- ✓ **Preeclampsia sin criterios de severidad**:
  - PAS 140 a 159 mm Hg y/o PAD 90 a 109 mm Hg medidas dos veces en una mujer previamente normotensa con al menos 4 horas de diferencia.
  - Se presenta después de las 20 semanas de gestación
  - Proteinuria: 300 mg o más en una muestra de orina de 24 horas, o cuando ésta no esté disponible, una lectura de 2 cruces (++) en tiras reactivas.

- ✓ **Preeclampsia con criterios de severidad**:
  - Igual que la preeclampsia sin criterios de severidad, con la adición de al menos uno de los siguientes elementos: ***(la proteinuria no es requerida para el diagnóstico):***
  - PAS 160 mmHg a más y/o PAD 110 mmHg a más medidas dos veces en un corto periodo de tiempo, generalmente de 15 minutos de diferencia.
  - Trombocitopenia: Conteo de plaquetas por debajo de 100 x 10^9/l
  - Deterioro de la función hepática: Elevadas al doble del límite superior normal, transaminasas 2 veces el valor normal, dolor persistente en cuadrante superior derecho (CSD) grave o dolor epigástrico que no responde a tratamiento y que no es justificado por otras entidades.
  - Insuficiencia renal: Creatinina sérica mayor 1,1 mg/dL o 2 veces el valor normal, en ausencia de otras enfermedades renales.

- Edema pulmonar
- Alteraciones cerebrales o visuales de nueva aparición (dolor de cabeza, alteraciones visuales persistentes [fotopsias, escotoma, ceguera cortical, vasoespasmo retiniano], hiperreflexia con clonus sostenido, convulsiones, accidente cerebro vascular, etc.).

✓ **Preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica (7):**
- Preeclampsia en una mujer con antecedentes de hipertensión antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación.

✓ **Eclampsia:**
- Presencia de convulsiones tónico-clónicas, focales o multifocales de nueva aparición en ausencia de otras condiciones como epilepsia, isquemia e infarto arterial cerebral, hemorragia intracraneal o consumo de drogas.

✓ **Síndrome HELLP (Hemólisis, Enzimas Hepáticas Elevadas y síndrome de bajo recuento de plaquetas)**
- Hemólisis (≥600 IU/L Lactato deshidrogenasa (LDH), y también se pueden considerar los siguientes criterios: Frotis periférico (esquistocitos); Bilirrubina sérica (1,2 mg/dL); Haptoglobina sérica baja; Anemia severa, no relacionada pérdidas sanguíneas (8))
- Enzimas hepáticas elevadas
  - Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) mayor o igual a 70 U/l 2 veces el nivel superior normal
- Plaquetas bajas <100.000/mm3

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
  - Brindar recomendaciones para la prevención y el manejo de la enfermedad hipertensiva del embarazo, con el fin de contribuir a reducir la morbilidad y mortalidad materna y perinatal asociada a esta condición.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
  - Gestantes con riesgo de desarrollar la enfermedad hipertensiva del embarazo
  - Gestantes con enfermedad hipertensiva del embarazo

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
  - La guía está dirigida al personal médico y personal de obstetricia, que participa en la atención multidisciplinaria de la gestante con enfermedad hipertensiva del embarazo.
  - Las recomendaciones serán aplicadas por el personal médico gineco-obstetra, médico intensivista, médico de familia, médico general, médicos gestores, obstetras, enfermeros y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
  - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de gineco-obstetricia, obstetricia, medicina familiar y medicina general de cada nivel de EsSalud.

IV. Métodos

A continuación, se detalla la metodología usada:

a. Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG)

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI conformó el GEG, que incluyó a expertos en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos.

El GEG se conformó con fecha de 29 de septiembre de 2021 y mediante Resolución de IETSI N° 086–IETSI-ESSALUD-2021. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Omar Yanque Robles	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	**Líder de la Guía** Especialista clínico Gíneco-obstetra	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Raúl Alegría Guerrero	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud	Especialista clínico Gíneco-obstetra	
Marco Uriarte Morales	Hospital II Ramón Castilla, EsSalud	Especialista clínico Gíneco-obstetra	
Wilmer Valencia Vargas	Policlínico Chincha, EsSalud	Especialista clínico Gíneco-obstetra	
Jorge Arroyo Campuzano	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Especialista clínico Gíneco-obstetra	
Lourdes Sheillah Torres Peña	Hospital Luis Negreiros Vega, Essalud	Especialista clínico Gíneco-obstetra	
Rita Ada Meza Padilla	Gerencia Central de Prestaciones, EsSalud	Especialista clínico Gíneco-obstetra	
Carmen Meza Luis	Gerencia Central de Prestaciones, EsSalud	Especialista clínico Medicina Familiar y Comunitaria	
Becerra Chauca, Naysha	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión.
Nieto Gutierrez, Wendy	IETSI, EsSalud	Metodólogo	

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

			Redacción de las versiones finales de la GPC.
Carrera Acosta, Lourdes	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante marzo de 2021 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fueron gestantes con o en riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo.
- El ámbito de la GPC incluye la prevención y/o manejo de enfermedad hipertensiva del embarazo.
- La GPC fue publicada entre enero del 2016 y agosto del 2021
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura

- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (http://www.agreetrust.org/agree-ii/) (9). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Misterio de Salud del Perú (10)

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 3 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II:

- Recomendaciones desarrolladas por la OMS

  Organización Mundial de la Salud. WHO recommendation: Calcium supplementation during pregnancy for prevention of pre-eclampsia and its complications. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.

  Organización Mundial de la Salud. WHO recommendations: drug treatment for severe hypertension in pregnancy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.

  Organización Mundial de la Salud. WHO recommendations: policy of interventionist versus expectant management of severe pre-eclampsia before term. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018

  Organización Mundial de la Salud. WHO recommendations on drug treatment for non-severe hypertension in pregnancy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020.

  Organización Mundial de la Salud. WHO recommendation on Calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020.

- US Preventive Services Task Force. Screening for Preeclampsia US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. American Medical Association. 2017

- Instituto Nacional Materno Perinatal. Guía de Práctica Clínica para la prevención y manejo de preeclampsia y eclampsia. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2017.

- National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2019

Sin embargo, el GEG consideró que, debido que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra pregunta PICO, se realizó una RS *de novo*.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestra pregunta PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:

A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. **Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:**
Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo ***IV-d*** previo ***(Métodos - búsqueda de GPC previas)***.

ii. **Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:**
Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed y/o CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

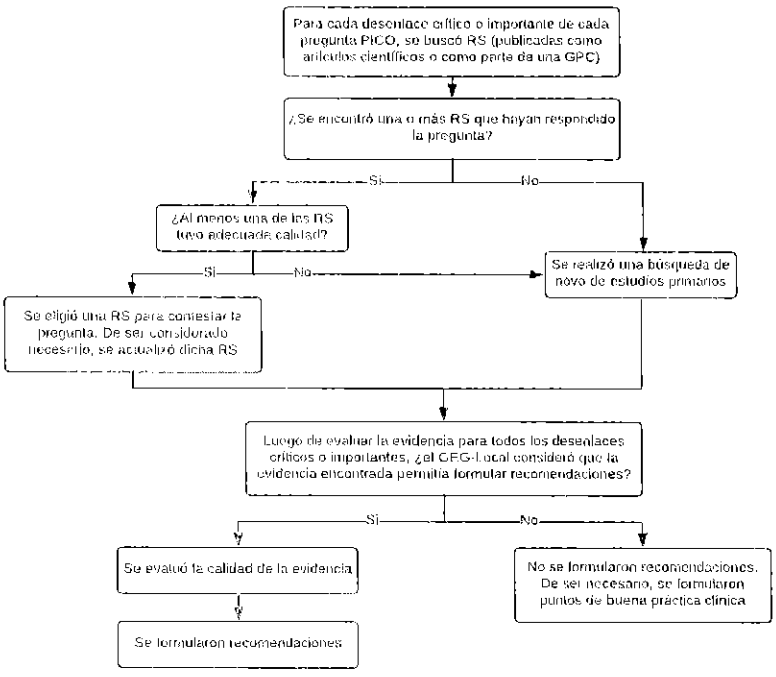
iii. **Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:**
Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en PubMed y CENTRAL. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews II* (AMSTAR II) (11), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:



- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en PubMed y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace "dolor" que para el desenlace "muerte").

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (12)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (13)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (14)

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (15). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (16, 17) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (18).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una

de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Marco Terán Choquehuanca	Hospital base III Juliaca, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Pierina Alejandra Flores Espinoza	Hospital Félix Torrealva Gutiérrez, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Manuel Bernardo Paiba Samamé	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud	Ginecología y obstetricia
William Ajahuana Condori	Red Asistencial Juliaca, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Julio Darwin Cossio Chafloque	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Manuel Antonio Rueda Camana	Hospital II, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Hilda Victoria Blas Flores	Hospital II Pasco, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Carlos Napoleón Rivera Espinola	Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Marianela Marybel Guerrero Chevez	Hospital Agustín Arbulu Neyra, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Mónica Elena Salazar La Madrid	Hospital Agustín Arbulú Neyra, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Máximo Vega Alcázar	Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Susana Madalengoitia Rangel	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Miguel Angel Rejas Falcón	Hospital Felix Torrealva Gutiérrez, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Merly Emperatriz Cieza Alvarado	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Maria Katarina Barreto Silva	Pasco II-2, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Percy Frank Bellido Sotillo	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Manuel Seminario Pintado	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Blanca María Gabriela Madalengoitia Rangel	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Ginecología y obstetricia
María Elvira Córdova Hurtado	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Juan Helard Roque Huamani	Hospital Essalud II Pasco, EsSalud	Ginecología y obstetricia

Gustavo Adolfo Calderón Rivera	Hospital I Edmundo Escomel, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Claudia Acosta Gutiérrez	Hospital I Edmundo Escomel, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Susana Madalen Goitia Rangel	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud	Ginecología y obstetricia
Erika Liz Nolasco Osorio	Hospital I Huariaca, EsSalud	Ginecología y obstetricia

Validación con tomadores de decisiones

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Rita Ada Meza Padilla	Gerencia Central de Prestaciones de Salud
Hector Joaquin Ojeda Gonzales	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas (Subgerencia de Auditoría de Seguros)

Validación con pacientes

Debido al estado de emergencia producto de la pandemia por COVID-19 (19) , que restringía la movilización a lo estrictamente necesario para reducir el riesgo de contagio, no se logró contactar pacientes en los hospitales.

Revisión externa

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando al siguiente experto clínico:

- Dra. Rommy Helena Novoa Reyes. Médica especialista en Ginecología y Obstetricia
  Magíster en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia
  Departamento de Obstetricia y Perinatología, Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1. En gestantes en riesgo de desarrollar preeclampsia, ¿se debería brindar ácido acetilsalicílico?

Introducción

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva del embarazo que puede causar morbilidad severa, discapacidad, e inclusive la muerte entre las madres y sus bebés (20). Frente a esto se han explorado intervenciones para disminuir la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en aquellas mujeres con riesgo de presentar preeclampsia (21).

En esta pregunta evaluamos los beneficios y daños de brindar ácido acetilsalicílico a gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparación	Desenlaces
1	Gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia	Ácido acetilsalicílico	Placebo o ningún tratamiento	• Morbilidad materna • Mortalidad materna • Morbilidad perinatal • Mortalidad perinatal • Desarrollo de preeclampsia • Efectos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontraron siete RS publicadas como artículos científicos: Roberge 2016 (22), Roberge 2017 (23), Cui 2018 (24), Chaemsaithong 2019 (25), Turner 2019 (26), Duley 2019 (27), y Van Doorn 2021 (28). A continuación, se resumen las características de dichas RS:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Roberge 2016	4/15	No indica	3 ECA	• Prevención de preeclampsia • Prevención de preeclampsia severa • Prevención de neonatos pequeños para la edad gestacional • Prevención de parto pretérmino
Roberge 2017	11/16	Hasta junio 2017	16 ECA	• Prevención de preeclampsia y parto pretérmino • Prevención de preeclampsia y parto a término
Cui 2018	10/16	Hasta octubre 2017	10 ECA	• Prevención de preeclampsia • Prevención de preeclampsia y parto pretérmino

				• Prevención de preeclampsia y parto a término • Eventos adversos maternos • Eventos adversos neonatales
Chaemsaithong 2019	7/16	Hasta noviembre 2018	6 ECA	• Prevención de preeclampsia • Parto pretérmino • Restricción del crecimiento fetal
Turmer 2019	11/15	No indica	25 ECA	• Muerte perinatal • Desprendimiento de la placenta • Riesgo de puntaje de Apgar a los 5 min <7 • Hemorragia periventricular
Duley 2019	15/16	Hasta setiembre 2019	60 ECA	• Prevención de preeclampsia • Muerte neonata o fetal • Parto pretérmino • Neonatos pequeños para la edad gestacional • Hemorragia postparto • Desprendimiento de placenta
Van Doorn 2021	12/16	Hasta marzo 2019	23 ECA	• Prevención de preeclampsia • Prevención de preeclampsia y parto pretérmino

L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

Evidencia por cada desenlace:

- Prevención de preeclampsia
  - Para este desenlace se contó con seis RS: Roberge 2016 (22), Roberge 2017 (23), Cui 2018 (24), Chaemsaithong 2019 (25), Duley 2019 (27), y Van Doorn 2021 (28)
  - Se decidió seleccionar la RS de Duley 2019 debido a que la fecha de búsqueda fue la más actual, y presenta una calidad metodológica alta según la herramienta AMSTAR-2.
  - Para este desenlace, la RS de Duley 2019 incluyó 60 ECA (n= 36716).
  - La población fueron gestantes consideradas como en riesgo de desarrollo de preeclampsia
  - La intervención fueron los agentes antiplaquetarios (aspirina y dipiridamol)
  - El comparador fue placebo o ningún tratamiento antiplaquetario.
  - Prevención de preeclampsia fue definido según la definición de cada estudio incluido.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Duley 2019 debido a que su búsqueda fue reciente (setiembre 2019).

- Muerte neonatal o fetal
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Duley 2019 (27) y Turmer 2019 (26)
  - Se decidió seleccionar la RS de Duley 2019 debido a que la fecha de búsqueda fue la más actual, y presenta una calidad metodológica alta según la herramienta AMSTAR-2.
  - Para este desenlace, la RS de Duley 2019 incluyó 52 ECA (n= 35391).
  - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
  - La muerte neonatal o fetal fue definido como aquellas muertes que se dieron antes del alta hospitalaria.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Duley 2019 debido a que su búsqueda fue reciente (setiembre 2019).

- Parto pretérmino
  - Para este desenlace se contó con tres RS: Roberge 2016 (22), Duley 2019 (27), y Chaemsaithong 2019 (25)
  - Se decidió seleccionar la RS de Duley 2019 debido a que la fecha de búsqueda fue la más actual, y presenta una calidad metodológica alta según la herramienta AMSTAR-2.
  - Para este desenlace, la RS de Duley 2019 incluyó 47 ECA (n= 35212).
  - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
  - Parto pretérmino fue definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Duley 2019 debido a que su búsqueda fue reciente (setiembre 2019).

- Neonatos pequeños para la edad gestacional
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Roberge 2016 (22) y Duley 2019 (27)
  - Se decidió seleccionar la RS de Duley 2019 debido a que la fecha de búsqueda fue la más actual, y presenta una calidad metodológica alta según la herramienta AMSTAR-2.
  - Para este desenlace, la RS de Duley 2019 incluyó 50 ECA (n= 35761).
  - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
  - Pequeños para la edad gestacional fue definido como el peso al nacer del neonato es debajo del tercer percentil para la edad gestacional.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Duley 2019 debido a que su búsqueda fue reciente (setiembre 2019).

- Desprendimiento de placenta
  - Para este desenlace se contó con una RS: Duley 2019 (27)
  - Se decidió seleccionar la RS de Duley 2019 debido a que la fecha de búsqueda fue la más actual, y presenta una calidad metodológica alta según la herramienta AMSTAR-2.
  - Para este desenlace, la RS de Duley 2019 incluyó 29 ECA (n= 30775).
  - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Duley 2019 debido a que su búsqueda fue reciente (setiembre 2019).

- Hemorragia postparto
  - Para este desenlace se contó con una RS: Duley 2019 (27)
  - Se decidió seleccionar la RS de Duley 2019 debido a que la fecha de búsqueda fue la más actual, y presenta una calidad metodológica alta según la herramienta AMSTAR-2.
  - Para este desenlace, la RS de Duley 2019 incluyó 19 ECA (n= 23769).
  - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Duley 2019 debido a que su búsqueda fue reciente.

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: Gestantes en riesgo de desarrollar preeclampsia
Intervención: Agente antiplaquetario (aspirina y dipiridamol)
Comparador: placebo o ningún tratamiento
Autores: Wendy Nieto-Gutierrez
Bibliografía por desenlace:

- **Prevención de preeclampsia:** RS Duley 2019
- **Muerte neonatal o fetal:** RS Duley 2019
- **Parto pretérmino:** RS Duley 2019
- **Neonatos pequeños para la edad gestacional:** RS Duley 2019
- **Embarazo con eventos adversos serios:** RS Duley 2019
- **Hemorragia postparto:** RS Duley 2019
- **Desprendimiento de placenta:** RS Duley 2019

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Agente antiplaquetario	Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Prevención de preeclampsia	60 ECA	1424/18567 (7,7%)	1713/18304 (9,4%)	RR **0.82** (0,77 – 0,88)	17 menos por 1,000 (22 menos a 11 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Muerte neonatal o fetal	52 ECA	507/17777 (2,9%)	594/17614 (3,4%)	RR **0,85** (0,76 – 0,95)	5 menos por 1,000 (8 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Parto pretérmino	47 ECA	2827/17706 (16,0%)	3081/17506 (17,6%)	RR **0,91** (0,87 – 0,95)	16 menos por 1,000 (25 menos a 11 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Neonatos pequeños para la edad gestacional	50 ECA	728/17932 (4,2%)	829/17674 (4,7%)	RR **0,84** (0,77 – 0,93)	8 menos por 1,000 (11 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desprendimiento de placenta	29 ECA	145/15442 (0,9%)	114/15333 (0,7%)	RR **1.21** (0,95 – 1,54)	2 más por 1,000 (0 menos a 4 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA[a]	IMPORTANTE

Daños:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Agente antiplaquetario	Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Hemorragia postparto	19 ECA	1795/11893 (15,1%)	1691/11876 (14,2%)	RR **1,06** (1,00 – 1,12)	9 más por 1,000 (0 menos a 17 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA[b]	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones de riesgo de sesgo:

a. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión debido al amplio intervalo de confianza que incluye el valor de nulidad.
b. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia debido a la heterogeneidad entre los métodos utilizados para medir la pérdida de sangre utilizado en los ensayos.

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 1: En gestantes en riesgo de desarrollar preeclampsia, ¿Se debería uso de ácido acetilsalicílico?	
Población:	Población adulta
Intervención y comparador:	Agente antiplaquetario (aspirina y dipiridamol) / placebo o ningún tratamiento
Desenlaces principales:	• Prevención de preeclampsia • Muerte neonatal o fetal • Parto pretérmino • Neonatos pequeños para la edad gestacional • Hemorragia postparto • Desprendimiento de placenta
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio

- ○ Trivial
- ○ Pequeño
- ● Moderado
- ○ Grande
- ○ Varía
- ○ Se desconoce

Evidencia

Desenlaces (*outcomes*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**
Prevención de preeclampsia	60 ECA	**RR 0.82** (0,77 – 0,88)	17 menos por 1,000 (22 menos a 11 menos)
Muerte neonatal o fetal	52 ECA	**RR 0,85** (0,76 – 0,95)	5 menos por 1,000 (8 menos a 2 menos)
Parto pretérmino	47 ECA	**RR 0,91** (0,87 – 0,95)	16 menos por 1,000 (25 menos a 11 menos)
Neonatos pequeños para la edad gestacional	50 ECA	**RR 0,84** (0,77 – 0,93)	8 menos por 1,000 (11 menos a 3 menos)
Desprendimiento de placenta	29 ECA	**RR 1.21** (0,95 – 1,54)	2 más por 1,000 (0 menos a 4 más)

* El análisis por subgrupo revela que una dosis menor a 75mg diarios no supera al placebo o no tratamiento. RR: 0,92 IC al 95% (0.85 a 1).

Consideraciones adicionales

El GEG consideró un beneficio significativo en el uso del ácido acetil salicílico para la prevención de la preeclampsia, la muerte neonatal o fetal, el parto pretérmino, y el desenlace de neonato pequeño para la edad gestacional. Sin embargo, tomó en cuenta que dicho beneficio fue clínicamente relevante únicamente para la prevención de desarrollo de preeclampsia. Por este motivo, el GEG considera que son beneficios moderados.

El GEG toma en cuenta el análisis por subgrupo donde se evidencia que una dosis menor de 75 mg diarios, no es superior al placebo. Por lo que considera que los beneficios moderados se darían con una dosis igual o mayor a 75 mg diarios.

El GEG también consideró una revisión sistemática de datos individuales la que concluía que el uso de ácido acetilsalicílico tenía un efecto en la prevención de preeclampsia tanto al iniciarse antes de las 16 semanas (12 a 16 semanas) como después de las 16 semanas (16 a 20 semanas) (29); sin embargo, dicho efecto era mayor en el grupo de antes de las 16 semanas.

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**

V°B°
L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*outcomes*)** / **Número y Tipo de estudios** / **Efecto relativo (IC 95%)** / **Diferencia (IC 95%)** Hemorragia postparto / 19 ECA / **RR 1,06** (1,00 – 1,12) / 9 más por 1,000 (0 menos a 17 más)	No se observó una diferencia estadísticamente significativa en los daños del uso de ácido acetilsalicílico, por lo que el GEG lo considero como daños triviales.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ● Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	**Desenlaces (*outcomes*)** / **Certeza** / **Importancia** Prevención de preeclampsia / ⊕⊕⊕⊕ ALTA / CRÍTICO Muerte neonata o fetal / ⊕⊕⊕⊕ ALTA / CRÍTICO Parto pretérmino / ⊕⊕⊕⊕ ALTA / IMPORTANTE Neonatos pequeños para la edad gestacional / ⊕⊕⊕⊕ ALTA / IMPORTANTE Desprendimiento de placenta / ⊕⊕⊕◯ MODERADA / IMPORTANTE Hemorragia postparto / ⊕⊕⊕◯ MODERADA / CRÍTICO	Entre los outcomes críticos se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (moderada).

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí		El GEG consideró que no se han evaluado otros desenlaces de daño como hemorragia en otros órganos; sin embargo, se toma en cuenta que al ser un evento adverso de baja frecuencia, es probable que no cambie el balance de los efectos.

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ● Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		Se tomó en cuenta que el beneficio del uso del ácido acetil salicílico fue superior al comparador. Así mismo, no se observó daños significativos con dicha terapia. Por este motivo se consideró que en el balance de los efectos se favorece a la intervención.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

V°B° L. CARRERA A. GERENTE(e) ESSALUD

o Costos extensos o Costos moderados • Costos y ahorros insignificantes o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce	**Gastos de la intervención frente al comparador:** Ácido acetil salicílico (precio unitario): S/. 0,70 Precio por una gestante en riesgo de preeclampsia que inicia con AAS a las 12 ss y termina a las 36 semanas (total de 25 ss) En 25 semanas hay 175 días. 175 * S/. 0,70 = S/. 122,5 por gestante con riesgo de preeclampsia.	Si bien el costo unitario del ácido acetilsalicílico es mayor que el uso de placebo o ningún tratamiento, este es de bajo costo, con el potencial de prevenir complicaciones que impliquen costos adicionales a la atención. Por este motivo el GEG consideró que los costos y ahorros serían insignificantes.

Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
o Reducido o Probablemente reducido o Probablemente no tenga impacto o Probablemente incremente la equidad • Incrementa la equidad o Varía o Se desconoce		El GEG consideró que el ácido acetil salicílico es un fármaco de fácil acceso que no generaría inequidades, por el contrario, al prevenir el desarrollo de preeclampsia y por consiguiente prevenir atenciones en establecimientos de salud con niveles de atención más complejos, se incrementaría la equidad en la población.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce		***Personal de salud:*** al ser el ácido acetil salicílico una terapia conocida en el contexto peruano se considera que el personal de salud aceptaría su uso ***Pacientes:*** tomando en cuenta que la forma de administración del ácido acetil salicílico es sencilla, se consideró que dicha terapia sería aceptada por los pacientes.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce		Tomando en cuenta que el ácido acetil salicílico se encuentra dentro del petitorio de medicamentos del seguro social de salud, se consideró que es una intervención factible de implementar.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		

	JUICIOS						
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: El GEG consideró que los beneficios superan los posibles daños. Por este motivo se decidió emitir una recomendación a favor de brindar ácido acetilsalicílico a gestantes en riesgo de desarrollar preeclampsia. Debido a que la evidencia señala que una dosis menor a 75 mg diaria no es efectiva, el GEG decide recomendar una dosis de entre 100 a 150 mg (debido a la presentación disponible en el petitorio de EsSalud), desde las 12 y 16 semanas de gestación. **Fuerza:** Tomando en cuenta que los posibles beneficios de la aspirina son clínicamente relevantes para la prevención de desarrollo de preeclampsia y se tiene una certeza de la evidencia moderada, se decidió emitir una recomendación fuerte.	En gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia, recomendamos brindar ácido acetilsalicílico a una dosis de entre 100 a 150 mg desde las 12 a 16 semanas de gestación. **Recomendación fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)**

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
Revisiones sistemáticas han identificado ciertas características clínicas que incrementa el riesgo	Se define como gestante con riesgo de desarrollar preeclampsia a aquella

para el desarrollo de preeclampsia en diferentes medidas (30, 31). Se identificó que aquellas pacientes que presentaban antecedente de enfermedad hipertensiva en el embarazo anterior (RR 3,3, IC95% 1,5 – 7,4), enfermedad renal crónica (RR 4,07, IC95% 2,17 – 7,66), enfermedad autoinmune (RR 9,72, IC95% 4,34 – 21,75), diabetes (RR 3,56, IC95% 2,54 – 4,99) e hipertensión crónica (RR 3,6, IC95% 2,0 – 6,6), tenían un riesgo alto, por sí solas, de presentar preeclampsia durante el embarazo (31). Así mismo, se identificó otras características, como el primer embarazo, la edad ≥40 años, intervalo intergenésico > 10 años, índice de masa corporal alto ≥30 kg/m^2, antecedentes familiares de preeclampsia, embarazo múltiple, y el uso de técnicas de reproducción asistida, que incrementaban el riesgo de preeclampsia, pero con una menor fuerza de asociación que las mencionadas anteriormente.

Si bien se conocen diferentes algoritmos para la predicción del riesgo de preeclampsia, se ha descrito que la mayoría de estos deben validarse externamente para su uso, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos, como el Perú, debido a la heterogeneidad del rendimiento de los diferentes modelos (32, 33). Tomando en cuenta que no se cuenta con una validación de dichos algoritmos en Perú, el GEG decidió plantear criterios basados en los riesgos aislados de las características clínicas para el desarrollo de preeclampsia, de la misma manera que se plantea por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, en sus siglas en inglés) (34). En este caso se consideró criterios absolutos (1 característica), aquellos que presentaban una mayor fuerza de asociación para el desarrollo de preeclampsia, y relativos (2 o más características), aquellos que presentaban una menor fuerza de asociación.

Así mismo, el GEG consideró mencionar el uso de la ultrasonografía Doppler como una prueba que podrá ser usada bajo criterio médico, cuando este lo crea justificado. Debido a la baja sensibilidad (26.4 IC 95% [22.5–30.8]) (35), y alta especificidad (93.4 IC 95% [90.4–95.5]) (35) , su uso para tamizaje deberá evaluarse en combinación con otros marcadores en futuros

gestante que cuenta con alguno de los siguientes criterios:

- Antecedente de enfermedad hipertensiva en el embarazo anterior
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido
- Diabetes tipo 1 o tipo 2
- Hipertensión crónica

O, se puede considerar como gestante en riesgo de desarrollar preeclampsia cuando presenta al menos dos de los siguientes criterios:

- Primer embarazo
- Edad ≥40 años
- Intervalo intergenésico > 10 años
- Índice de masa corporal ≥30 kg/m^2 durante el primer control
- Antecedentes familiares de preeclampsia
- Embarazo múltiple
- Uso de técnicas de reproducción asistida

El uso de indicadores basados en ultrasonografía Doppler, como la pulsatilidad de la arteria uterina, podrán realizarse solo cuando el médico lo crea justificado y si está disponible. Se tendrá en cuenta que esta prueba ha demostrado baja sensibilidad, por ende, el inicio de ácido acetilsalicílico no será restringido ni retrasado únicamente en base a los resultados de dichos estudios.

estudios de modelos predictivos, como lo señala la GPC de Nueva Zelanda (36).	
El GEG decide tomar en cuenta el contexto peruano caracterizado por brechas en el acceso a la atención prenatal y retraso en su inicio, en cuyo caso se puede brindar ácido acetilsalicílico hasta antes de las 20, debido a que el uso de ácido acetilsalicílico tenía un efecto en la prevención de preeclampsia tanto antes de las 16 semanas (12 a 16 semanas) como después de las 16 semanas (16 a 20 semanas) (29). Así mismo, tomando en cuenta el riesgo de desarrollo de hemorragia durante el parto que trae consigo el uso de aspirina (27), su descontinuación debe realizarse previo al parto. Dado que a las 37 semanas de gestación se puede finalizar la gestación (gestación a término) (37) el GEG consideró que el tratamiento preventivo con aspirina debe descontinuarse una semana antes, es decir las 36 semanas de gestación o cuando se realice el diagnóstico de preeclampsia.	Si el primer control prenatal de la gestante con riesgo de desarrollar preeclampsia se realizó después de las 16 semanas de gestación, el inicio de ácido acetilsalicílico puede extenderse hasta antes de las 20 semanas de gestación. La indicación de ácido acetilsalicílico será hasta la detección de la preeclampsia o hasta las 36 semanas de gestación, lo que ocurra primero.
Según la norma técnica vigente del Perú, se debe indicar calcio a toda gestante desde las 20 semanas (38). Por este motivo el GEG consideró necesario especificar un punto de buena práctica clínica al respecto.	Se indicará a todas las gestantes 2000 mg diario de calcio desde las 20 semanas de gestación hasta el final del embarazo.
Si bien la prevención con ácido acetil salicílico disminuye el riesgo de desarrollo de preeclampsia, es posible que un porcentaje de gestantes pueda presentar aún la enfermedad (27). Es por este motivo que esta población en riesgo debe tener un monitoreo minucioso de la enfermedad, con el objetivo de realizar una identificación precoz, de la misma manera que se recomienda en guías de práctica clínica internacionales (20, 39). En este caso el GEG consideró que las gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia atendidas en los primeros niveles de atención deben ser referidas para continuar su evaluación y controles prenatales con médicos especialistas en gineco-obstetricia.	En pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia se debe realizar una referencia a un nivel de atención de salud con una mayor capacidad resolutiva (nivel II o III); sin embargo, esto no debe retrasar el inicio de la terapia con ácido acetil salicílico en el establecimiento de salud donde se haya identificado el riesgo.

V°B°
L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

Pregunta 2. En gestantes con hipertensión gestacional leve con o sin preeclampsia, ¿se debería brindar antihipertensivos?

Introducción

La hipertensión arterial leve se refiere a una medida de la presión sistólica (PAS) 140 a <160 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) 90 a <110 mmHg tomadas con al menos 4 horas de diferencia (6).

La hipertensión gestacional, es un factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia, y la preeclampsia sin criterios de severidad, cuando no está ligada a algún otro daño de órgano blanco es considerada el paso previo a la preeclampsia con criterios de severidad, eclampsia o síndrome HELLP (6).

Por ende, el GEG consideró importante evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos antihipertensivos sobre el desarrollo de complicaciones maternas y neonatales en gestantes con hipertensión gestacional.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
2	Gestantes con hipertensión gestacional leve con o sin preeclampsia	Antihipertensivos	Control Placebo No antihipertensivos	• Mortalidad Materna • Mortalidad Perinatal • Eclampsia • Síndrome HELLP • Ingreso a UCI o ventilación mecánica (materna o neonatal) • Preeclampsia Leve o Severa • Hipertensión severa • Retardo en crecimiento intrauterino (RCIU) • Puntaje Apgar • Edad gestacional al parto • Peso al nacer • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y se halló que la GPC realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2020 (40) y la GPC del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) del 2017 (41) realizaron búsquedas sistemáticas para responder a esta pregunta.

La GPC de la OMS actualizó una RS previamente realizada por el grupo de trabajo de Embarazo y Parto de Cochrane. Dicha RS se publicó en 2018 (42), pero la búsqueda fue actualizada al 2019 a pedido de dicho grupo elaborador.

Así mismo, la GPC del INMP (41) también usó la RS realizada por el grupo Cochrane, pero una versión previa del 2014. El grupo elaborador de esa GPC actualizó la búsqueda a diciembre de 2016.

El GEG consideró la evidencia presentada por la RS realizada por el grupo de trabajo de Embarazo y Parto de Cochrane y actualizada al 2019 presentada por la GPC de la OMS (40), es lo suficientemente

actual y no se realizó una búsqueda de RS *de novo*. A continuación, se resumen las características de dicha RS:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Abalos 2018 – OMS 2020	14/16	Septiembre de 2017 Actualizada por grupo elaborador de OMS a 2019.	58	• Mortalidad materna • Mortalidad Perinatal • Eclampsia • Síndrome de HELLP • Preeclampsia Severa • Proteinuria/preeclampsia • Hipertensión Severa • Admisión a UCI – neonatal • Pequeño para edad gestacional (PEG) • EA: Maternos • EA: Hipoglicemia neonatal • EA: Bradicardia neonatal • EA: Ictericia neonatal

V°B°
L. CARRERA A.
GERENTE(s)
ESSMUD

Evidencia por cada desenlace:

PICO 2: Antihipertensivo vs control vs placebo:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad materna:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 5 ECAS (n=525). Estos tuvieron las siguientes características:
  - La población fueron gestantes con hipertensión gestacional leve (PS de 140 a 159 mmHg y una PD de 90 a 109 mmHg) con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
  - La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas [metildopa], beta bloqueadores [oxprenolol, metropolol], bloqueadores de canales de calcio [nimodipino])
  - El comparador fue placebo o no uso de antihipertensivos.
  - Mortalidad materna fue definido como el fallecimiento de la gestante.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (2019).

- Mortalidad perinatal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 22 ECAS (n=2517).

- La población fueron gestantes con hipertensión leve (PS de 140 a 159 mmHg y una PD de 90 a 109 mmHg), crónica o gestacional con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
- La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, ketanserina, trinitrato de glicerilo (GTN), furosemida o sildenafilo).
- El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
- Muerte perinatal fue definida como la suma de óbitos fetales (muerte fetal después de las 24 semanas de gestación) y muertes neonatales (durante la primera semana de vida).
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

- Eclampsia:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 7 ECAS (n=713).
  - La población fueron gestantes con hipertensión leve (PS de 140 a 159 mmHg y una PD de 90 a 109 mmHg), crónica o gestacional, con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
  - La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio).
  - El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
  - Eclampsia fue definida como la presencia de estados convulsivos.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

L. CARRILLO A. GERENTE (e) ESSALUD

- Síndrome HELLP:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 3 ECAS (n=332).
  - La población fueron gestantes con hipertensión leve (PS de 140 a 159 mmHg y una PD de 90 a 109 mmHg) y proteinuria (un criterio de preeclampsia).
  - La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio).
  - El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
  - Síndrome HELLP se define por la presencia de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

- Preeclampsia severa:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 3 ECAS (n=416).
  - La población fueron gestantes con hipertensión gestacional leve (PS de 140 a 159 mmHg y una PD de 90 a 109 mmHg) con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).

- La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio).
- El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
- Preeclampsia severa fue definida como hipertensión severa con proteinuria 2+ o más, o 2 g o más/24 horas, con o sin otros signos de síntomas, o como hipertensión moderada con proteinuria 3+ o más. El síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas (HELLP) es una forma de preeclampsia severa y, por lo tanto, se incluyó aquí como una medida separada. También se incluyeron los ensayos que informaron sobre eclampsia inminente, o en los que la definición de preeclampsia grave no estaba clara también se incluyeron.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

- Proteinuria/preeclampsia:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para proteinuria/preeclampsia, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 23 ECAS (n=2851).
  - La población fueron gestantes con hipertensión leve (PS de 140 a 159 mmHg y una PD de 90 a 109 mmHg), crónica o gestacional, con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
  - La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, ketanserina, trinitrato de glicerilo (GTN), furosemida o sildenafilo).
  - El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
  - Proteinuria/preeclampsia es definida como nueva proteinuria (1+ o más o 300 mg/24 horas).
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

- Hipertensión Severa:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 20 ECAS (n=2558).
  - La población fueron gestantes con hipertensión leve (PS de 140 a 159 mmHg y una PD de 90 a 109 mmHg) con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
  - La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, ketanserina, trinitrato de glicerilo (GTN), furosemida o sildenafilo).
  - El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
  - Hipertensión severa se definió como presión arterial sistólica de 170 mmHg o más, o presión arterial diastólica de 110 mmHg o más. También se incluyeron los ensayos en los que la definición de hipertensión grave no estaba clara, o en los que el valor de corte era hasta 10 mmHg inferior.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

- Admisión a UCI Neonatal:

L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

- Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
- Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
- Este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 10 ECAS (n=1570).
- La población fueron gestantes con hipertensión leve (presión sistólica de 140 a 159 mmHg y una presión diastólica de 90 a 109 mmHg) con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
- La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, ketanserina, trinitrato de glicerilo (GTN), furosemida o sildenafilo).
- El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

- Pequeño para edad gestacional:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: La RS de Ábalos 2018 (42) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Ábalos 2018 (42), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Este desenlace, la RS de Ábalos 2018 (42), incluyó 21 ECAS (n=2686).
  - La población fueron gestantes con hipertensión leve (PS de 140 a 159 mmHg y una PD de 90 a 109 mmHg) crónica o gestacional, con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
  - La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, ketanserina, trinitrato de glicerilo (GTN), furosemida o sildenafilo).
  - El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

- Efectos adversos en la madre:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 7 ECAS (n=713).
  - La población fueron gestantes con hipertensión leve (presión sistólica de 140 a 159 mmHg y una presión diastólica de 90 a 109 mmHg) con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
  - La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, ketanserina, trinitrato de glicerilo (GTN), furosemida o sildenafilo).
  - El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
  - Los efectos adversos se definieron como cualquier evento secundario o adverso serio reportado.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

- Efectos adversos: Hipoglicemia neonatal
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).

- Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
- Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 6 ECAS (n=713).
- La población fueron gestantes con hipertensión leve (presión sistólica de 140 a 159 mmHg y una presión diastólica de 90 a 109 mmHg) con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
- La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, ketanserina, trinitrato de glicerilo (GTN), furosemida o sildenafilo).
- El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
- Los efectos adversos se definieron como cualquier evento secundario o adverso serio reportado.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

- Efectos adversos: Bradicardia neonatal
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 3 ECAS (n=418).
  - La población fueron gestantes con hipertensión leve (presión sistólica de 140 a 159 mmHg y una presión diastólica de 90 a 109 mmHg) con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
  - La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, ketanserina, trinitrato de glicerilo (GTN), furosemida o sildenafilo).
  - El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
  - Los efectos adversos se definieron como cualquier evento secundario o adverso serio reportado.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

- Efectos adversos: Ictericia neonatal
  - Para este desenlace se contó con dos RS: de la GPC OMS 2020 (40) y de la GPC de INMP 2017 (41).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de la GPC OMS 2020 (40), debido a que realizó su búsqueda más recientemente.
  - Para este desenlace, la RS de la GPC OMS 2020 (40) incluyó 3 ECAS (n=529).
  - La población fueron gestantes con hipertensión leve (presión sistólica de 140 a 159 mmHg y una presión diastólica de 90 a 109 mmHg) con o sin proteinuria (un criterio de preeclampsia).
  - La intervención fue el uso de antihipertensivo (estos incluían alfa-agonistas, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, ketanserina, trinitrato de glicerilo (GTN), furosemida o sildenafilo).
  - El comparador fue el no uso de antihipertensivo (placebo o control).
  - Los efectos adversos se definieron como cualquier evento secundario o adverso serio reportado.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente (2019).

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Autores: GPC OMS 2020 – Naysha Becerra-Chauca
Bibliografía por desenlace:

- ***Mortalidad materna:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Mortalidad Perinatal:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Eclampsia:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Síndrome HELLP:*** RS Ábalos 2018 (actuallzada a 2019)
- ***Preeclampsia Severa:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Proteinuria/Preeclampsia:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Hipertensión Severa:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Admisión a UCI neonatal:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Pequeño para edad gestacional:*** RS Ábalos 2018
- ***Efectos adversos maternos:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Efectos adversos - Hipoglicemia neonatal:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Efectos adversos - Bradicardia Neonatal:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)
- ***Efectos adversos – Ictericia neonatal:*** RS Ábalos 2018 (actualizada a 2019)

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	No antihipertensivo	Antihipertensivo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	5 ECA	1/236 (0,4%)	2/289 (0,7%)	**RR 1,11** (0,18 a 7,02)	**0 menos por 1000** (3 menos a 26 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA[a,b,c]	CRÍTICO
Mortalidad perinatal	22 ECA	37/1207 (3,1%)	33/1310 (2,5%)	**RR 0,89** (0,56 a 1,41)	**3 menos por 1000** (13 menos a 13 más)	⨁⨁◯◯ BAJA[a,b]	CRÍTICO
Eclampsia	7 ECA	5/348 (1,4%)	2/365 (0,5%)	**RR 0,52** (0,13 a 2,06)	**7 menos por 1000** (12 menos a 15 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA[b,c,d]	CRÍTICO
Síndrome HELLP	3 ECA	6/167 (3,6%)	6/165 (3,6%)	**RR 1,06** (0,32 a 3,50)	**2 más por 1000** (24 menos a 90 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA[a,b,c]	CRÍTICO
Admisión a UCI neonatal	10 ECA	220/774 (28,4%)	226/796 (28,4%)	**RR 1,01** (0,83 a 1,22)	**3 más por 1000** (48 menos a 63 más)	⨁⨁⨁◯ MODERADA[a]	CRÍTICO
Pequeño para edad gestacional	21 ECA	194/1276 (15,2%)	215/1410 (15,25%)	**RR 0,96** (0,78 a 1,18)	**6 menos por 1,000** (33 menos a 27 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA[e,f]	IMPORTANTE
Preeclampsia Severa	3 ECA	14/185 (7,6%)	8/231 (3,5%)	**RR 0,56** (0,15 a 2,02)	**33 menos por 1000** (64 menos a 77 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA[e,b,c]	IMPORTANTE
Proteinuria / preeclampsia	23 ECA	255/1375 (18,5%)	251/1476 (17,0%)	**RR 0,92** (0,75 a 1,14)	**15 menos por 1000** (46 menos a 26 más)	⨁⨁◯◯ BAJA[e,g]	IMPORTANTE
Hipertensión severa	20 ECA	242/1222 (19,8%)	125/1336 (9,4%)	**RR 0,49** (0,40 a 0,60)	**101 menos por 1000** (119 menos a 79 menos)	⨁⨁⨁◯ MODERADA[a]	IMPORTANTE

Daños:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	No antihipertensivo	Antihipertensivo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Efectos adversos maternos	11 ECA	39/466 (8,4%)	69/468 (14,7%)	**RR 1,99** (0,89 a 4,43)	**83 más por 1000** (9 menos a 287 más)	⨁⨁◯◯ BAJA[e,h]	CRÍTICO

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

Hipoglicemia neonatal	6 ECA	48/442 (10,9%)	38/520 (7,3%)	RR 0,77 (0,51 a 1,15)	**25 menos por 1000 (53 menos a 16 más)**	⊕⊕◯◯ BAJA [a,h]	CRÍTICO
Bradicardia neonatal	3 ECA	14/210 (6,7%)	27/208 (13,0%)	**RR 1,28** (0,31 a 5,24)	**19 más por 1000 (46 menos a 283 más)**	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,i]	CRÍTICO
Ictericia neonatal	3 ECA	62/269 (23,0%)	47/260 (18,1%)	**RR 0,78** (0,53 a 1,15)	**51 menos por 1000 (108 menos a 35 más)**	⊕⊕◯◯ BAJA [a,i]	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:

a. La mayor parte del efecto combinado proviene de estudios con riesgo de sesgo moderado o alto, pero sin una proporción sustancial (< 50%) de estudios con alto riesgo de sesgo.

b. Amplio intervalo de confianza que incluye un beneficio apreciable tanto para los fármacos antihipertensivos como para el placebo/no tratamiento.

c. Pocos eventos (< 30)

d. La mayor parte del efecto combinado proviene de estudios con riesgo de sesgo moderado o alto, pero con una proporción sustancial (> 50%) de estudios con alto riesgo de sesgo.

e. Se decidió disminuir dos niveles por riesgo de sesgo debido a que la mayoría de los estudios incluidos tienen alto riesgo de sesgo en cuánto a cegamiento de evaluador y generación y ocultamiento de secuencia aleatoria

f. Se decidió disminuir un nivel por evidencia indirecta debido a que algunos lo estudios incluyen mujeres con hipertensión crónica, cuyo tratamiento inició antes de las 20 semanas de gestación.

g. Se decidió disminuir la certeza de la evidencia debido a posible sesgo de publicación. Hay asimetría en el funnel plot, y una heterogeneidad estadística sustancial (I^2 = 35%) que indica un posible sesgo de publicación que favorece a los antihipertensivos.

h. Amplio intervalo de confianza que cruza la línea de no diferencia entre intervenciones, e incluye un beneficio apreciable para el placebo/no tratamiento.

i. Amplio intervalo de confianza que cruza la línea de no diferencia entre intervenciones, e incluye un beneficio apreciable para los fármacos antihipertensivos.

j. Heterogeneidad estadística severa e inexplicable ($I^2 \geq 60\%$), que podría explicarse por las diferentes intervenciones, sin embargo, los estudios son demasiado pocos para realizar
análisis de subgrupos.

L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 2: En gestantes con hipertensión leve con o sin preeclampsia, ¿se debería brindar antihipertensivos?	
Población:	Gestantes con hipertensión gestacional leve con o sin preeclampsia
Intervención y comparador:	Antihipertensivos (nifedipino/metildopa) vs placebo/control
Desenlaces principales:	• Críticos: ◦ Mortalidad Materna ◦ Mortalidad Perinatal ◦ Eclampsia ◦ Síndrome HELLP ◦ Ingreso a UCI o ventilación mecánica (materna o neonatal) • Importantes: ◦ Preeclampsia Leve o Severa ◦ Hipertensión leve o severa ◦ RCIU ◦ Puntaje Apgar ◦ Edad Gestacional al parto ◦ Peso al nacer
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) EsSalud

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
oTrivial • Pequeño oModerado o Grande o Varía o Se desconoce	**Desenlaces (*outcomes*)**	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	La evidencia señala que el uso de antihipertensivos en esta población disminuye el riesgo de desarrollar hipertensión severa. Sin embargo, no muestra beneficios en términos de mortalidad materna o perinatal, desarrollo de preeclampsia severa, eclampsia, síndrome de HELLP ni otras desenlaces maternos y perinatales priorizados. Por ende, el GEG considera que los beneficios de esta terapia son pequeños.
	Mortalidad materna	5 ECA	**RR 1,11** (0,18 a 7,02)	**0 menos por 1000** (3 menos a 26 más)	
	Mortalidad perinatal	22 ECA	**RR 0,89** (0,56 a 1,41)	**3 menos por 1000** (13 menos a 13 más)	
	Eclampsia	7 ECA	**RR 0,52** (0,13 a 2,06)	**7 menos por 1000** (12 menos a 15 más)	
	Síndrome HELLP	3 ECA	**RR 1,06** (0,32 a 3,50)	**2 más por 1000** (24 menos a 90 más)	
	Admisión a UCI neonatal	10 ECA	**RR 1,01** (0,83 a 1,22)	**3 más por 1000** (48 menos a 63 más)	
	Pequeño para edad gestacional	21 ECA	**RR 0,96** (0,78 a 1,18)	**6 menos por 1,000** (33 menos a 27 más)	
	Preeclampsia Severa	3 ECA	**RR 0,56** (0,15 a 2,02)	**33 menos por 1000** (64 menos a 77 más)	
	Proteinuria / preeclampsia	23 ECA	**RR 0,92** (0,75 a 1,14)	**15 menos por 1000** (46 menos a 26 más)	

	Hipertensión severa	20 ECA	RR 0,49 (0,40 a 0,60)	101 menos por 1000 (119 menos a 79 menos)	

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño • Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*outcomes*)**	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	En base a la evidencia, el uso de antihipertensivos en esta población no aumenta el riesgo de eventos adversos maternos ni perinatales. Por ende, el GEG considera que los daños de esta intervención son triviales.
	Efectos adversos maternos	11 ECA	RR 1,99 (0,89 a 4,43)	83 más por 1000 (9 menos a 287 más)	
	Hipoglicemia neonatal	6 ECA	RR 0,77 (0,51 a 1,15)	25 menos por 1000 (53 menos a 16 más)	
	Bradicardia neonatal	3 ECA	RR 1,28 (0,31 a 5,24)	19 más por 1000 (46 menos a 283 más)	
	Ictericia neonatal	3 ECA	RR 0,78 (0,53 a 1,15)	51 menos por 1000 (108 menos a 35 más)	

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
• Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	**Desenlaces (*outcomes*)**	**Certeza**	**Importancia**	Entre los outcomes críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (muy baja).
	Mortalidad materna	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	CRÍTICO	
	Mortalidad perinatal	⨁⨁◯◯ BAJA [a,b]	CRÍTICO	
	Eclampsia	⨁◯◯◯ MUY BAJA [b,c,d]	CRÍTICO	
	Síndrome HELLP	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	CRÍTICO	
	Admisión a UCI neonatal	⨁⨁⨁◡ MODERADO [a]	CRÍTICO	
	Pequeño para edad gestacional	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,f]	IMPORTANTE	
	Preeclampsia Severa	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	IMPORTANTE	
	Proteinuria / preeclampsia	⨁⨁◯◯ BAJA [a,g]	IMPORTANTE	
	Hipertensión severa	⨁⨁⨁◯ MODERADA [a]	IMPORTANTE	
	Efectos adversos maternos	⨁⨁◯◯ BAJA [a,h]	CRÍTICO	
	Hipoglicemia neonatal	⨁⨁◯◯ BAJA [a,h]	CRÍTICO	

VºBº L. CARRERA A. GERENTE (s) ESSALUD

Bradicardia neonatal	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,j]	CRÍTICO	
Ictericia neonatal	⊕⊕◯◯ BAJA [a,j]	CRÍTICO	

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí		El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes; sin embargo, algunos desenlaces a largo plazo que también pueden ser importantes para los pacientes como desarrollo de hipertensión crónica, entre otras no se han evaluado. Por ende, el GEG considera que probablemente sí se han considerado todos los desenlaces importantes para los pacientes.

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ● No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG considera que a pesar de que no haya evidencia de daños, los datos tampoco revelan beneficios significativos. Por lo que el GEG consideró que el balance de efectos no favorece a la intervención ni al comparador.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	**Gastos de la intervención frente al comparador (no dar):** Metildopa: en promedio 1000 mg diario - Metildopa 250 mg tab = 0,22 x 4 = 0,88 diario - En un mes de tratamiento = 0,88 x 31 = 26,4 soles - Un mes de tratamiento para todas las gestantes con preeclampsia = 26,4 x 28 303 (4% de nacimientos del 2019) = 747 197 soles. Nifedipino: en promedio 30 mg diario - Nifedipino 30 mg tab = 0,13 x 1 = 0,13 diario - En un mes de tratamiento = 0,13 x 31 = 4,03 soles - Un mes de tratamiento para todas las gestantes con preeclampsia = 4,03 x 28 303 (4% de nacimientos del 2019) = 114,061 soles. Fuente: - Observatorio de DIGEMID - SANCHEZ, Sixto E.. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia: update. Rev. peru. ginecol. obstet. [online]. 2014, vol.60, n.4 [citado 2021-04-30], pp.309-320. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400007&lng=es&nrm=iso>. ISSN 2304-5132.	Tomando en cuenta la información de costos, el GEG considera que la intervención conllevaría costos moderados.

Equidad:
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador?
(Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ● Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente		Debido a que la intervención no muestra efectos significativos sobre la población objetivo, el GEG considera que dar la intervención probablemente reduciría la equidad,

incremente la equidad o Incrementa la equidad o Varía o Se desconoce		dado que se invertiría dinero que pudiera haber sido usado para otras intervenciones que sí han demostrado un beneficio significativo sobre la población objetivo.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No •Probablemente no o Probablemente sí o Sí o Varía o Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG considera que alguna parte del personal de salud aceptaría el uso de esta intervención debido a su efecto sobre la hipertensión arterial; sin embargo, otro grupo, no aceptaría la intervención debido a que no muestra otros beneficios significativos. ***Pacientes:*** Debido a que la intervención no presenta beneficios en desenlaces importantes para los pacientes, e implica consumir otra píldora diaria durante el embarazo, probablemente las pacientes no lo acepten. El GEG consideró que probablemente no sería aceptada.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce		Debido a que la intervención implica el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular en otras poblaciones, la intervención sí sería factible.

V°B°
L. CARRERA A.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Debido a que se consideró que los beneficios de dar antihipertensivos en gestantes con hipertensión gestacional leve, con o sin preeclampsia, son pequeños y los costos moderados, el GEG consideró dar una recomendación en contra de su uso. **Fuerza:** Debido a que la evidencia es de muy baja certeza y que futuros estudios podrían modificar la evidencia, además que sí sería factible y los daños triviales, el GEG consideró emitir una recomendación condicional.	En gestantes con hipertensión gestacional leve con o sin preeclampsia sugerimos no brindar antihipertensivos. **Recomendación condicional en contra** **Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
El GEG, consideró importante realizar un punto de buena práctica clínica en cuanto a la referencia o traslado de las gestantes con hipertensión gestacional leve con o sin preeclampsia o con hipertensión crónica. Así como lo señalado en la GPC de Nueva Zelanda 2018 (36), estas mujeres deben ser referidas a un establecimiento que cuente con médico especialista gineco-obstetra y con laboratorio equipado para realizar pruebas diagnósticas con el fin de lograr un adecuado control de su condición.	En gestantes con hipertensión gestacional leve con o sin preeclampsia, o con hipertensión crónica, se debe realizar referencia a establecimiento de salud con capacidad resolutiva (nivel II o III).
El GEG considera que algunas mujeres con diagnóstico de preeclampsia sin criterios de severidad, que cumplan ciertos criterios, pueden ser controladas de manera ambulatoria con el fin de disminuir el estrés y ansiedad creada por la hospitalización (43).	Las mujeres con diagnóstico de preeclampsia sin criterios de severidad podrían ser atendidas de manera ambulatoria solo si se determina, a criterio médico, que la gestante se encuentra estable y que tenga acceso a medio de transporte adecuado que garantice desplazamiento fácil y rápido al establecimiento de salud con capacidad resolutiva (nivel II o III) al presentarse un signo de alarma.
Debido a que las mujeres con hipertensión gestacional leve, preeclampsia sin criterios de severidad, o con hipertensión crónica presentan un mayor riesgo de complicaciones maternas y neonatales, el GEG considera que el monitoreo de la condición debe ser más frecuente que lo normal (36), y propone que el control prenatal sea de manera semanal, la evaluación de la condición materna y del bienestar fetal sea frecuente(7, 44), independientemente la edad gestacional.	Las mujeres con hipertensión gestacional leve, preeclampsia sin criterios de severidad, o con hipertensión crónica y manejo ambulatorio deberán tener controles prenatales, idealmente, cada semana, y se le deberán realizar pruebas de laboratorio para valorar el empeoramiento de la condición materna (proteinuria, creatinina sérica, recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, LDH, entre otros) así como evaluaciones ecográficas para valorar condición fetal de manera regular.
El GEG consideró necesario incluir un punto de BPC sobre la correcta técnica de toma de presión arterial, siguiendo las directrices del American College of Obstetricians and Gynecologists (7) y del Hypertension Canada guidelines (45) y de la Federación Internacional de Gineco Obstetras (FIGO) (2), dado que la evaluación de este criterio es esencial para esta condición.	En gestantes con hipertensión gestacional, hipertensón crónica, o preeclampsia con o sin criterios de severidad realizar monitoreo de la presión arterial con la técnica adecuada: • Con esfigmomanómetro aneroide, de mercurio, manual de no mercurio o dispositivo automático validado. • Usar brazalete adecuado para tamaño de la parte superior del brazo (longitud 1,5 veces la circunferencia de la parte superior del brazo o brazalete que rodee el 80% o más del brazo).

	• En posición sentada o decúbito lateral izquierdo, con el brazo de la mujer a la altura del corazón. • Después de cinco minutos de descanso en un ambiente tranquilo.
El GEG señala que la automonitoreo de signos de alarma en mujeres con hipertensión gestacional, hipertensión crónica o preeclampsia sin criterios de severidad en manejo ambulatorio, es esencial para esta condición, por ende, considera que se debe educar a las mujeres con dichos diagnósticos en el reconocimiento de los signos de alarma (36) e inmediato desplazamiento al centro de salud.	En gestantes con hipertensión gestacional, hipertensión crónica o preeclampsia sin criterios de severidad; quienes estén con manejo ambulatorio; brindar educación sobre el automonitoreo diario de la presión arterial y signos de alarma obstétricos. Asimismo, de experimentar alguno de esos signos o el aumento de la presión arterial, se debe remarcar la necesidad de acudir de inmediato al establecimiento de salud con capacidad resolutiva (nivel II o III).

Pregunta 3. En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad ¿se debería brindar sulfato de magnesio u algún otro anticonvulsivante?

Introducción

Las gestantes con preeclampsia con criterios de severidad tienen un elevado riesgo de desarrollar complicaciones como edema pulmonar, falla renal, falla hepática, convulsiones entre otros (46). Se ha postulado que el uso de anticonvulsivantes en esta población podría prevenir la ocurrencia de eclampsia y posiblemente otras complicaciones.

Se plantea que el sulfato de magnesio, causa dilatación de los vasos sanguíneos cerebrales, reduciendo así la isquemia cerebral. También se postula que bloquea los receptores de calcio al inhibir los receptores de N-metil-D-aspartato en el cerebro y que, además produce vasodilatación predominantemente en las arteriolas reduciendo la presión arterial (47).

Las benzodiacepinas, otro tipo de anticonvulsivante, se unen específicamente a la subunidad α del receptor GABAA e incrementa la frecuencia de apertura del canal sin afectar su duración de apertura ni tampoco su conductancia. Esto disminuye la excitabilidad neuronal (48).

La fenitoína, otro anticonvulsivante, estabiliza las membranas neuronales y disminuye la actividad convulsiva inhibiendo los canales de sodio dependientes de voltaje, que se encuentran tanto en el tejido neuronal como cardíaco (49).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
3	Gestantes con preeclampsia con criterios de severidad	Sulfato de magnesio	Control Placebo Diazepam Fenitoína	• Mortalidad Materna • Mortalidad Perinatal • Eclampsia • Síndrome HELLP • Ingreso a UCI o ventilación mecánica (materna o neonatal) • Efectos adversos • Preeclampsia Leve o Severa • Hipertensión leve o severa • RCIU • Puntaje Apgar • Edad Gestacional al parto • Peso al nacer

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y se halló que la GPC realizada por el INMP (41) del 2017 realizó una búsqueda sistemática para responder a esta pregunta PICO.

Esta GPC actualizó al 2014 la RS de Duley 2010 realizada por el grupo Cochrane (50).

El GEG consideró realizar una actualización de la búsqueda de RS desde el 2010, fecha de la publicación de las RS utilizadas por la GPC del INMP 2017 (41) (**Anexo N° 2**). De ellas se halló la RS de Shepherd 2019 (51) que reportaba eventos adversos fetales y neonatales del sulfato de magnesio. Dado que no se hallaron RS que reporten beneficios de las intervenciones de interés, se decidió hacer una actualización de la búsqueda de ECA, desde el 2014, fecha en la que la GPC de INMP 2017 hizo su actualización de búsqueda (**Anexo N° 2**).

De ella se halló una ECA Khooshideh et al 2017 (52). Debido a que los resultados de dicho ECA presentan la misma dirección que lo hallado por RS Duley 2010 (50), el grupo metodológico consideró que la inclusión de este estudio no alterarían significativamente los resultados. Por ende, solo se presenta un análisis cualitativo del ECA Khooshideh et al 2017 (52).

El ECA Khooshideh et al 2017 (52) evalúo el efecto de sulfato de magnesio (n=200) contra la fenitoína (200) en mujeres con preeclampsia leve o severa. Halló que el grupo de fenitoína presentó más convulsiones (7/200) que el grupo de sulfato de magnesio (0/200).

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Shepherd 2019	12/16	Septiembre de 2019	2 ECA	• Mortalidad perinatal • Admisión a UCI neonatal • Apgar <7 a los 5 minutos
Duley 2010 – GPC INMP 2017	13/16	Junio de 2010, actualizada al 2014 por la GPC INMP	3 ECA	• Mortalidad materna • Eclampsia • Morbilidad materna severa - Accidente Cerebro Vascular • Morbilidad materna severa – Falla Renal • Morbilidad materna severa – Falla Hepática • Efecto Adverso – Paro respiratorio • Efecto Adverso – Hemorragia post parto • Óbito fetal • Mortalidad neonatal

Evidencia por cada desenlace – Población de mujeres con Preeclampsia severa:

PICO 3. Comparación 3.1 - Sulfato de magnesio vs Placebo/No tratamiento:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad materna:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 2 ECAS (n=3327).
  - La población fueron mujeres con diagnóstico clínico de preeclampsia severa (definido como mujeres con dos o más signos o síntomas de eclampsia inminente, o una presión arterial de al

menos 170/110 mmHg y 3+ proteinuria o, si están tomando antihipertensivos, 150/100 mmHg y 2+ proteinuria. Si la definición de preeclampsia severa no se especificaba, se incluía a las mujeres categorizadas por los autores como preeclampsia severa.) antes o después del parto, embarazo múltiple o único.
  - La intervención fue el uso de Sulfato de magnesio (intravenoso o intramuscular administrado para el mantenimiento del régimen)
  - El comparador fue contra el placebo o no anticonvulsivante.
  - El desenlace fue definido como muerte materna, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos para este desenlace.

- Mortalidad perinatal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41) y la RS de Shepherd 2019 (51). Se decidió usar la RS de Sheperd 2019 (51), debido a que tenía la fecha de búsqueda más actual.
  - Para este desenlace, la RS Sheperd 2019 (51) incluyó 2 ECAS (n=9259).
  - La población estuvo compuesta por neonatos de madres con diagnóstico de preeclampsia expuestos a sulfato de magnesio a cualquier edad gestacional.
  - La intervención fue el uso de Sulfato de magnesio (intravenoso o intramuscular administrado para el mantenimiento del régimen).
  - El comparador fue el placebo o no anticonvulsivante.
  - El desenlace fue definido como muerte perinatal, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.

- Eclampsia:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 2 ECAS (n=3555).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como eclampsia, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos para este desenlace.

- Morbilidad materna severa - Accidente Cerebro Vascular (ACV):
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 1 ECAS (n=10110).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como el desarrollo de ACV, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos para este desenlace.

- Morbilidad materna severa – Falla Renal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 1 ECAS (n=10110).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como el desarrollo de falla renal, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos para este desenlace.

- Morbilidad materna severa – Falla Hepática:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 1 ECAS (n=10110).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como el desarrollo de Falla hepática, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.

- Admisión a UCI neonatal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017(41) y la RS de Shepherd 2019(51). Se decidió usar la RS de Sheperd 2019 (51), debido a que tenía la fecha de búsqueda más actual.
  - Para este desenlace, la RS Sheperd 2019 (51) incluyó 1 ECA (n=8260).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como la admisión del neonato a unidad de cuidados especiales, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.

- Efecto Adverso – Paro respiratorio:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 1 ECAS (n=10110).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como paro respiratorio, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.

- Efecto Adverso – Hemorragia post parto:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 2 ECAS (n=8909).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como pérdida sanguínea mayor a 500 ml.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos para este comparación y desenlace.

L. CARRERA A.
GERENTE(e)
ESSALUD

- Efecto Adverso – Apgar <7 a los 5 minutos:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: la de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41) y la de Shepherd 2019 (51). Se decidió usar la RS de Duley 2010 (50), porque, a pesar que la RS de Sheperd 2019 (51) tenía la fecha de búsqueda más actual, incluía en su MA un estudio que no evaluaba el desenlace buscado.
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 1 ECAS (n=8260).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como como puntaje menor a 7 de Apgar.

PICO 3. Comparación 3.2 - Sulfato de magnesio vs Diazepam:

- Eclampsia:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 2 ECAS (n=66).
  - La población fueron mujeres con diagnóstico clínico de preeclampsia severa (definido como mujeres con dos o más signos o síntomas de eclampsia inminente, o una presión arterial de al menos 170/110 mmHg y proteinuria) antes o después del parto, embarazo múltiple o único. En ellas, se comparó el uso de Sulfato de magnesio (intravenoso o intramuscular administrado para el mantenimiento del régimen) contra diazepam.
  - El desenlace fue definido como eclampsia, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA, pero no se hallaron estudios nuevos.

- Óbito Fetal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 1 ECAS (n=28).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como fallecimiento del feto.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos para este desenlace.

PICO 3. Comparación 3.3 - Sulfato de magnesio vs Fenitoína:

- Eclampsia:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMP 2017 (41) incluyó 3 ECAS (n=2291).
  - La población fueron mujeres con diagnóstico clínico de preeclampsia moderada o severa. En ellas, se comparó el uso de Sulfato de magnesio (intravenoso o intramuscular administrado para el mantenimiento del régimen) contra fenitoína.
  - El desenlace fue definido como eclampsia, no se especificó tiempo de seguimiento ni definición del desenlace.

- El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA. Se halló el ECA de Khooshideh et al 2017 (52) cuyos resultados tenían la misma dirección que el presente MA.

- Mortalidad neonatal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMP 2017 (41) incluyó 1 ECAS (n=2165).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como fallecimiento del RN dentro de las primero 28 días.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA, pero no encontró estudios nuevos para este desenlace.

- Óbito fetal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMP 2017 (41) incluyó 1 ECAS (n=2165).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como fallecimiento del feto.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA, pero no encontró estudios nuevos para este desenlace.

- Admisión a UCI neonatal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (50) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (50) actualizada al 2014 por la GPC de INMP 2017 (41) incluyó 1 ECA (n=2141).
  - La población, intervención y el comparador fueron descritos previamente.
  - El desenlace fue definido como el ingreso del neonata a cuidados intensivos.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA, pero no encontró estudios nuevos para este desenlace.

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Comparación Sulfato de Magnesio vs Placebo/No tratamiento

Autores: GPC INMP 2017 – Naysha Becerra-Chauca
Bibliografía por desenlace:

- ***Mortalidad materna:*** RS Duley 2010
- ***Mortalidad Perinatal:*** RS Sheperd 2019
- ***Eclampsia:*** RS Duley 2010
- ***Morbilidad materna severa - Accidente Cerebro Vascular (ACV):*** RS Duley 2010
- ***Morbilidad materna severa – Falla Renal:*** RS Duley 2010
- ***Morbilidad materna severa – Falla Hepática:*** RS Duley 2010
- ***Admisión a UCI neonatal:*** RS Sheperd 2019
- ***Efectos adversos maternos – Paro respiratorio:*** RS Duley 2010
- ***Efectos adversos maternos – Hemorragia Postparto:*** RS Duley 2010
- ***Efectos adversos - Apgar <7 a los 5 minutos:*** RS Duley 2010

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Placebo No anticonvulsivante	Sulfato de Magnesio	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	2 ECA	10/1685 (0,6%)	5/1642 (0,3%)	**RR 0,54** (0,19 a 1,51)	**3 menos por 1,000** (5 menos a 3 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [a]	CRÍTICO
Mortalidad perinatal	2 ECA	568/4604 (12,3%)	580/4655 (12,5%)	**RR 1,01** (0,91 a 1,13)	**1 más por 1,000** (11 menos a 16 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eclampsia	3 ECA	48/1801 (2,7%)	17/ 1754 (1,0%)	**RR 0,37** (0,22 a 0,64)	**17 menos por 1000** (10 menos a 21 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Morbilidad materna severa - Accidente Cerebro Vascular (ACV):	1 ECA	6/5055 (0,1%)	3/5055 (0,1%)	**RR 0,50** (0,13 a 2,00)	**1 menos por 1000** (1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [b]	CRÍTICO
Morbilidad materna severa – Falla Renal	1 ECA	61/5055 (1,2%)	49/5055 (0,97%)	**RR 0,8** (0,55 a 1,17)	**2 menos por 1,000** (5 menos a 2 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [c]	CRÍTICO
Morbilidad materna severa – Falla Hepática	1 ECA	67/5055 (1,33%)	52/5055 (1,03%)	**RR 0,78** (0,54 a 1,11)	**3 menos por 1,000** (6 menos a 1 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [a]	CRÍTICO
Admisión a UCI neonatal	1 ECA	1591/4098 (38,8%)	1629/4162 (39,14%)	**RR 1,01** (0,96 a 1,06)	**4 más por 1,000** (16 menos a 23 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Daños:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Placebo No anticonvulsivante	Sulfato de Magnesio	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Paro respiratorio	1 ECA	2/5055 (0,04%)	5/5055 (0,1%)	**RR 1.99** (0,89 a 4,43)	**0 menos por 1,000** (0 menos a 1 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [c]	CRÍTICO

L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

Hemorragia postparto	2 ECA	775/4427 (17,51%)	754/4482 (16,82%)	**RR 0,96** (0,88 a 1,05)	**7 menos por 1,000** (19 menos a 600 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA[a]	CRÍTICO
Apgar <7 a los 5 minutos	1 ECA	227/4098 (5,54%)	235/4162 (5,65%)	**RR 1,02** (0,85 a 1,22)	**1 más por 1,000** (8 menos a 12 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:
a. Se disminuyó el nivel de certeza por imprecisión debido a que el IC es amplio y atraviesa el punto de corte 0.75
b. Se disminuyó el nivel de certeza por imprecisión debido a que el IC amplio, incluyendo considerables daños y beneficios para el efecto relativo con un pequeño número de eventos, pero IC estrecho para el valor absoluto
c. Se disminuyó el nivel de certeza por imprecisión debido a que el número de eventos fue pequeño y el IC es bastante amplio

Comparación Sulfato de Magnesio vs Diazepam

Autores: GPC INMP 2017 – Naysha Becerra-Chauca
Bibliografía por desenlace:

- ***Eclampsia:*** RS Duley 2010
- ***Óbito fetal:*** RS Duley 2010

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Diazepam	Sulfato de Magnesio	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eclampsia	2 ECA	0/37 (0,0%)	1/29 (3,4%)	**RR 3,00** (0,13 a 69,31)	**0 menos por 1000 (0 menos a 0 más)**	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	CRÍTICO
Óbito fetal	1 ECA	0/18 (0,0%)	0/10 (0,0%)	No estimable	No estimable	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,d]	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:
a. Aleatorización no clara y no explicación de pérdidas de seguimiento en ensayos muy pequeños.
b. IC amplio en el efecto relativo con pocos eventos y pequeño tamaño muestral.
c. Proceso de generación de la aleatorización no claro, no se describe el proceso de ocultamiento de la asignación. No cegamiento. No descripción de las pérdidas de seguimiento.
d. Muy pequeño tamaño muestral, sin eventos en ambos lados.

Comparación Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

Autores: GPC INMP 2017 – Naysha Becerra-Chauca
Bibliografía por desenlace:

- ***Eclampsia:*** RS Duley 2010
- ***Óbito fetal:*** RS Duley 2010

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Fenitoína	Sulfato de Magnesio	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad Neonatal	1 ECA	4/1101 (0,4%)	1/1064 (0,1%)	**RR 3,26** (0,03 a 2,31)	**3 menos por 1000** (4 menos a 5 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [a,b]	CRÍTICO
Eclampsia	3 ECA	12/1157 (1,0%)	0/1134 (0,0%)	**RR 0,8** (0,01 a 0,60)	**10 menos por 1000** (4 menos a 10 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA [c,d]	CRÍTICO

Óbito fetal	1 ECA	15/1101 (1,36%)	9/1064 (0,85%)	**RR 0,62** (0,27 a 1,41)	**5 memos por 1,000 (10 menos a 6 más)**	⊕⊕◯◯ BAJA e,f	CRÍTICO
Admisión a UCI neonatal	1 ECA	35/1086 (3,2%)	34/1055 (3,2%)	**RR 1,00** (0,63 a 1,59)	**0 menos por 1000** (12 menos a 19 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,b,g	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:
a. La evidencia se basa en un estudio que no tenía explicación de asignación al azar, utilizó sobre cerrados sin proporcionar detalles y tuvo un traspaso (diseño cruzado) significativo con pérdidas en el seguimiento.
b. IC amplio en el efecto relativo consistente con la posibilidad de beneficios y perjuicios importantes y basados en muy pocos eventos.
c. Los estudios tienen limitaciones metodológicas, incluyendo aleatorización no clara y ocultamiento de la asignación. Tampoco es claro si el análisis de intención a tratar usado dio a algunas mujeres asignadas a un grupo un tratamiento diferente.
d. IC amplio para el efecto relativo a pesar del IC estrecho para el efecto absoluto, pero pocos eventos.
e. Riesgo de sesgo poco claro en cuanto a la generación y ocultamiento de la secuencia aleatoria. No se explicaron adecuadamente las pérdidas y no hubo cegamiento.
f. El número de eventos es pequeño y el IC amplio
g. El riesgo de la referencia para la admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Perú es variable, dada la disponibilidad de cuidados intensivos en algunas instalaciones.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 3: En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad, ¿se debería brindar sulfato de magnesio u algún otro anticonvulsivante?	
Población:	Gestantes con preeclampsia con criterios de severidad
Intervención y comparador:	Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento Sulfato de Magnesio vs Diazepam Sulfato de Magnesio vs Fenitoína
Desenlaces principales:	• Mortalidad Materna • Mortalidad Perinatal • Eclampsia • Morbilidad materna – Accidente Cerebro Vascular • Morbilidad materna – Falla Renal • Morbilidad materna – Falla hepática • Admisión a UCI neonatal • Efectos adversos: Paro Respiratorio • Efectos Adversos: Hemorragia post Parto • Efectos Adversos: Apgar <7 a los 5 minutos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<u>Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento</u> oTrivial o Pequeño oModerado • Grande o Varía o Se desconoce	<u>Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento</u>	<u>Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento</u> La evidencia señala que el uso de sulfato de magnesio en pacientes con preeclampsia con signos de severidad disminuye la probabilidad de desarrollo de eclampsia en comparación con el placebo o no tratamiento. La evidencia no presenta otros beneficios de la intervención. En base al beneficio absoluto, el GEG considera que los beneficios del

Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
Mortalidad materna	2 ECA	**RR 0,54** (0,19 a 1,51)	**3 menos por 1,000 (5 menos a 3 más)**
Mortalidad perinatal	2 ECA	**RR 1,01** (0,91 a 1,13)	**1 más por 1,000** (11 menos a 16 más)
Eclampsia	3 ECA	**RR 0,37** (0,22 a 0,64)	**17 menos por 1000**

			(10 menos a 21 menos)
Morbilidad materna severa - Accidente Cerebro Vascular (ACV):	1 ECA	**RR 0,50** (0,13 a 2,00)	**1 menos por 1000** (1 menos a 1 más)
Morbilidad materna severa – Falla Renal	1 ECA	**RR 0,8** (0,55 a 1,17)	**2 menos por 1,000** (5 menos a 2 más)
Morbilidad materna severa – Falla Hepática	1 ECA	**RR 0,78** (0,54 a 1,11)	**3 menos por 1,000** (6 menos a 1 más)
Admisión a UCI neonatal	1 ECA	**RR 1,01** (0,96 a 1,06)	**4 más 1,000** (16 menos a 23 más)

sulfato de magnesio en comparación con el placebo o no tratamiento son grandes debido a que eclampsia es un predictor de mortalidad materna.

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

oTrivial
o Pequeño
oModerado
o Grande
o Varía
• Se desconoce

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

Desenlaces (*outcomes*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**
Eclampsia	2 ECA	RR 3,00 (0,13 a 69,31)	**0 menos por 1000 (0 menos a 0 más)**
Óbito fetal	1 ECA	No estimable	No estimable

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

El GEG considera que la evidencia disponible no es suficiente para conocer los beneficios del sulfato de magnesio sobre el diazepam en mujeres con preeclampsia con criterios de severidad.
Se desconoce, por ende, el GEG concuerda que los efectos se desconocen.

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

oTrivial
o Pequeño
•Moderado
o Grande
o Varía
o Se desconoce

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

Desenlaces (*outcomes*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**
Mortalidad Neonatal	1 ECA	**RR 0,26** (0,03 a 2,31)	**3 menos por 1000** (4 menos a 5 más)
Eclampsia	3 ECA	**RR 0,8** (0,01 a 0,60)	**10 menos por 1000** (4 menos a 10 menos)
Óbito fetal	1 ECA	**RR 0,62** (0,27 a 1,41)	**5 menos por 1,000** (10 menos a 6 más)
Admisión a UCI neonatal	1 ECA	**RR 1,00** (0,63 a 1,59)	**0 menos por 1000** (12 menos a 19 más)

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

La evidencia señala que el uso de sulfato de magnesio presenta menor riesgo de desarrollo de eclampsia que la fenitoína. Sin embargo, ambas intervenciones presentan el mismo riesgo de mortalidad neonatal, óbito fetal y admisión a UCI neonatal. En base a la evidencia disponible el GEG considera que el beneficio del sulfato de magnesio sobre la fenitoína es moderado, debido a que la eclampsia en un factor predictor de mortalidad materna.

Daños:

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento

- ○ Grande
- ○ Moderado
- ○ Pequeño
- ● Trivial
- ○ Varía
- ○ Se desconoce

Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
Paro respiratorio	1 ECA	RR 1,99 (0,89 a 4,43)	0 menos por 1,000 (0 menos a 1 más)
Hemorragia postparto	2 ECA	RR 0,96 (0,88 a 1,05)	7 menos por 1,000 (19 menos a 600 más)
Apgar <7 a los 5 minutos	1 ECA	RR 1,02 (0,85 a 1,22)	1 más por 1,000 (8 menos a 12 más)

Sulfato de Magnesio / placebo o no tratamiento

En base a la evidencia, el uso de sulfato de magnesio presenta una similar probabilidad de efectos adversos que el placebo o no tratamiento. Por ende, el GEG considero que los efectos adversos del sulfato de magnesio en comparación con el placebo serían triviales.

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

- ○ Grande
- ○ Moderado
- ○ Pequeño
- ● Trivial
- ○ Varía
- ○ Se desconoce

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

La evidencia disponible no reporta efectos adversos para ambas intervenciones.
Sin embargo, en la evidencia presentada para las gestantes con eclampsia (pregunta 6) se observa la probabilidad de eventos adversos como depresión respiratoria materna, necesidad de ventilación mecánica e intubación del RN en el lugar de parto, era similar entre ambas intervenciones.

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

La evidencia encontrada no reporta eventos adversos, por ende, el GEG considera tomar en cuenta la evidencia de la pregunta 6 (para la población con eclampsia) y decide que los efectos adversos del sulfato de magnesio en comparación con el diazepam serían triviales.

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

- ○ Grande
- ○ Moderado
- ○ Pequeño
- ● Trivial
- ○ Varía
- ○ Se desconoce

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

La evidencia disponible no reporta efectos adversos para ambas intervenciones.
La evidencia presentada para las gestantes con eclampsia (pregunta 6) señala que la probabilidad de depresión respiratoria, es similar entre el sulfato de magnesio y la fenitoína, pero, por otro lado, el sulfato de magnesio tiene menor riesgo de necesidad de ventilación mecánica que la fenitoína.

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

La evidencia encontrada no reporta eventos adversos. Sin embargo, el GEG acordó considerar la evidencia de la pregunta 6 (para la población con eclampsia).
Por ende, el GEG considera que los efectos adversos del sulfato de magnesio en comparación con la fenitoína serían triviales.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento ○ Muy baja ○ Baja ● Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	**Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento**	**Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento** Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (moderado).

Desenlaces (*outcomes*)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	⊕⊕⊕◯ MODERADA[a]	CRÍTICO
Mortalidad perinatal	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eclampsia	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Morbilidad materna severa - Accidente Cerebro Vascular (ACV):	⊕⊕⊕◯ MODERADA[b]	CRÍTICO
Morbilidad materna severa – Falla Renal	⊕⊕⊕◯ MODERADA[c]	CRÍTICO
Morbilidad materna severa – Falla Hepática	⊕⊕⊕◯ MODERADA[a]	CRÍTICO
Admisión a UCI neonatal	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Paro respiratorio	⊕⊕⊕◯ MODERADA [c]	CRÍTICO
Hemorragia postparto	⊕⊕⊕◯ MODERADA [a]	CRÍTICO
Apgar <7 a los 5 minutos	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

- Muy baja
- Baja
- Moderada
- Alta
- No se evaluaron estudios

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

Desenlaces (*outcomes*)	Certeza	Importancia
Eclampsia	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	CRÍTICO
Óbito fetal	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,d]	CRÍTICO

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (muy baja).

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

- Muy baja
- Baja
- Moderada
- Alta
- No se evaluaron estudios

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

Desenlaces (*outcomes*)	Certeza	Importancia
Mortalidad Neonatal	⊕⊕◯◯ BAJA [a,b]	CRÍTICO
Eclampsia	⊕⊕◯◯ BAJA [c,d]	CRÍTICO
Óbito fetal	⊕⊕◯◯ BAJA [e,f]	CRÍTICO
Admisión a UCI neonatal	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,g]	CRÍTICO

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (muy baja).

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí		**Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento** El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes; sin embargo, no se evaluaron otros desenlaces que también son valorados por los pacientes como admisión de la madre a UCI. Aun así el GEG considera que probablemente sí se han considerado todos los desenlaces importantes para los pacientes.
Sulfato de Magnesio vs Diazepam ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí		**Sulfato de Magnesio vs Diazepam** El GEG consideró que los desenlaces reportados por la evidencia disponible son importantes; sin embargo, muchos otros no se han evaluado como: mortalidad materna y perinatal, admisión a UCI materna y neonatal, morbilidad materna severa, etc. Por ende, el GEG consideró que no se han evaluado todos los desenlaces importantes para los pacientes.
Sulfato de Magnesio vs Fenitoína		**Sulfato de Magnesio vs Fenitoína**

L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí		El GEG consideró que los desenlaces reportados por la evidencia disponible son importantes; sin embargo, muchos otros no se han evaluado como: mortalidad materna, admisión a UCI materna, morbilidad materna severa, etc. Por ende, el GEG consideró que probablemente no se han evaluado todos los desenlaces importantes para los pacientes.

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ● Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento** Al hacer un balance entre los beneficios y daños el GEG concluye que la evidencia favorece al sulfato de magnesio en comparación del placebo.
Sulfato de Magnesio vs Diazepam ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ● Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs Diazepam** El GEG considera que, con la evidencia disponible, no es posible tener certeza del balance de efectos entre estas dos intervenciones en la población estudiada. Por ende, el GEG considera que el balance de efectos se desconoce.
Sulfato de Magnesio vs Fenitoína ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ● Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs Fenitoína** Al hacer un balance entre los beneficios y posibles daños el GEG concluye que la evidencia disponible favorece a la intervención.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos	**Gastos de la intervención frente al comparador (no dar):** Sulfato de Magnesio: en promedio 40 g por paciente - Sulfato de Magnesio 20% (2gr/10ml) AMP = 0.37 soles - En un tratamiento = 0.37 x 20 = 7.4 soles	**Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento** Tomando en cuenta la información de costos, el GEG considera que el uso de sulfato de magnesio sería más costoso que no de tratamiento. El GEG considera que los costos serían moderados.

○ Varía ○ Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs Diazepam** ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs Fenitoína** ○ Costos extensos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ● Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	**Gastos de la intervención frente al comparador (diazepam):** Sulfato de Magnesio: en promedio 40 g por paciente - Sulfato de Magnesio 20% (2g/10ml) AMP = 0,37 soles - En un tratamiento = 0,37 x 20 = 7,4 soles Diazepam: en promedio 80 mg por paciente - Diazepan 10mg/2ml AMP = 0,3 soles - En un tratamiento = 0,3 x 8 = 2,4 **Gastos de la intervención frente al comparador (fenitoína):** Sulfato de Magnesio: en promedio 40 g por paciente - Sulfato de Magnesio 20% (2g/10ml) AMP = 0,37 soles - En un tratamiento = 0,37 x 20 = 7,4 soles Fenitoína: en promedio 1800 mg por paciente - Fenitoína 100mg/2ml AMP = 0.8 soles - En un tratamiento = 0,8 x 18 = 14,4 Fuente: - Observatorio de DIGEMID	**Sulfato de Magnesio vs Diazepam** Tomando en cuenta la información de costos, el GEG considera que el uso de sulfato de magnesio sería más costoso que el uso de diazepam. El GEG considera que los costos serían moderados. **Sulfato de Magnesio vs Fenitoína** Tomando en cuenta la información de costos, el GEG considera que el uso de sulfato de magnesio representaría ahorros moderados en comparación con el uso de fenitoína.

Equidad:
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador?
(Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ● Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs Diazepam** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ● Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs Fenitoína** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ● Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento** Debido a que el uso de sulfato de magnesio ha demostrado ser más efectivo que el placebo o no tratamiento, su uso aumentaría la equidad, debido a que tendría mayores probabilidades de prevenir desenlaces indeseados. **Sulfato de Magnesio vs Diazepam** Debido a que el uso de sulfato de magnesio ha demostrado ser efectivo, y el uso de diazepam no tiene evidencia suficiente de beneficios equivalentes, el uso de sulfato de magnesio uso aumentaría la equidad, debido a que tendría mayores probabilidades de prevenir desenlaces indeseados. **Sulfato de Magnesio vs Fenitoína** Debido a que el uso de sulfato de magnesio ha demostrado ser más efectivo que la fenitoína, su uso aumentaría la equidad en comparación con el comparador, debido a que tendría mayores probabilidades de prevenir desenlaces indeseados.

L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento o No oProbablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs Diazepam** o No oProbablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs Fenitoína** o No oProbablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento** El GEG considera que personal de salud y las pacientes aceptarían el uso de del sulfato de magnesio debido a la mayor probabilidad de prevenir eclampsia. **Sulfato de Magnesio vs Diazepam** El GEG considera que personal de salud y las pacientes aceptarían el uso de del sulfato de magnesio debido que es el fármaco de uso frecuente en estos casos. **Sulfato de Magnesio vs Fenitoína** El GEG considera que personal de salud y las pacientes aceptarían el uso de del sulfato de magnesio en comparación con la fenitoína debido a su mejor eficacia.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs Diazepam** o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs Fenitoína** o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento** Debido a que la intervención implica el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular, la intervención sí sería factible. **Sulfato de Magnesio vs Diazepam** Debido a que la intervención implica el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular, la intervención sí sería factible. **Sulfato de Magnesio vs Fenitoína** Debido a que la intervención implica el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular, la intervención sí sería factible.

Resumen de los juicios:

Sulfato de Magnesio vs placebo o no tratamiento

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la Intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

V°B° L. CARRERA A.

Sulfato de Magnesio vs Diazepam

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Sulfato de Magnesio vs Fenitoína

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la Intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Debido a que dar Sulfato de Magnesio en gestantes con preeclampsia con criterios de severidad disminuye el riesgo de eclampsia y tiene la misma probabilidad de efectos adversos que no dar tratamiento, el GEG consideró emitir una recomendación a favor de su uso. **Fuerza:** Debido a que la certeza de la evidencia es moderada, el uso de sulfato de magnesio aumentaría la equidad, y es ampliamente aceptada, el GEG consideró emitir una recomendación fuerte.	En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad recomendamos: • Brindar sulfato de magnesio. **Recomendación fuerte a favor.** **Certeza de la evidencia: Moderada** (⊕⊕⊕⊖)
Dirección: La evidencia es insuficiente para señalar que una intervención es mejor que la otra; sin embargo, en base a la evidencia de certeza moderada sobre la efectividad de sulfato de magnesio sobre placebo o no tratamiento, el GEG decide emitir una recomendación a favor de Sulfato de Magnesio en lugar de diazepam. **Fuerza:** A pesar que el uso de sulfato de magnesio es más costoso que el uso de diazepam, se consideró que la certeza de la evidencia es muy baja con respecto a la equivalencia de ambas intervenciones, por ende, el GEG consideró emitir una recomendación fuerte a favor del sulfato de magnesio para limitar el uso de diazepam en esta población.	• Brindar sulfato de magnesio en lugar de diazepam. **Recomendación fuerte a favor.** **Certeza de la evidencia: Muy baja** (⊕⊖⊖⊖)
Dirección: Debido a que la evidencia favorece al uso de Sulfato de Magnesio sobre la fenitoína, el GEG decidió emitir una recomendación a favor del uso de esta intervención. **Fuerza:** A pesar de que la evidencia es de muy baja certeza, el GEG consideró los ahorros moderados y la mayor aceptabilidad sobre el comparador, por ende, decidió emitir una recomendación fuerte.	• Brindar sulfato de magnesio en lugar de fenitoína. **Recomendación fuerte a favor.** **Certeza de la evidencia: Muy baja** (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de Buena Práctica Clínica

Justificación	BPC

No existe un consenso establecido de la dosis de sulfato de magnesio para pacientes con eclampsia, pero existen varios protocolos sobre la vía y dosis de administración (53). El GEG consideró las recomendaciones de dosis de otras GPC internacionales (36, 43, 44) y la práctica usual en nuestro contexto y decidió emitir un BPC en cuanto a la vía y dosis de sulfato de magnesio a usar en pacientes con eclampsia.	En gestantes con preeclampsia y criterios de severidad, el sulfato de magnesio será administrado de la siguiente manera: - Dosis de ataque: 4 g IV durante 15 a 20 minutos. - Dosis de mantenimiento: 1 g IV por hora durante al menos 24 horas después de iniciada la infusión. - Dosis máxima: 40 g en 24 horas
El sulfato de magnesio es un fármaco relativamente seguro, sin embargo, el aumento de la concentración en plasma puede ocasionar toxicidad (54), por ende, el GEG considera que se debe mantener un monitoreo continuo de las gestantes que reciben sulfato de magnesio.	En mujeres que reciben sulfato de magnesio se deberá monitorizar: - La presión arterial y el pulso cada 5 minutos hasta que se encuentren estables y luego cada 30 minutos. - La frecuencia respiratoria y los reflejos patelares cada hora - La temperatura cada hora - Latidos cardíacos fetales - Balance hídrico estricto
En términos generales, la incidencia de toxicidad por el uso de sulfato de magnesio es poco común, en especial en mujeres con buena función renal; sin embargo, se debe monitorizar la aparición de signos de toxicidad para detener la infusión y administrar antídoto. La ausencia de reflejos patelares se evidencia cuando la concentración de sulfato de magnesio en plasma es de 3.5 a 5 mmol/L, la parálisis respiratoria ocurre cuando la concentración es de 5 a 6.5 mmol/L, la oliguria puede indicar deterioro de la función renal y causar toxicidad por magnesio (54). El GEG decide emitir un punto de BPC sobre los signos a monitorear y la dosis del antídoto en base a la GPC de Queensland (43).	En caso de intoxicación por sulfato de magnesio, se administrará Gluconato de Calcio al 10%/10 ml, de 15 a 30 ml IV en bolo por 5 minutos. Los signos de intoxicación son: - Reflejos tendinosos profundos ausentes - Frecuencia respiratoria menor a 12/min. Tomar en cuenta que la pérdida de reflejo patelar suele aparecer con concentración plasmática de magnesio de 3.5 a 5 mmol/L (9–12 mg/dL), la parálisis respiratoria con 6 a 7 mmol/L (15–17 mg/dL), alteraciones cardíacas desde 7.5 mmol/L.
La administración de grandes cantidades de fluidos aumenta el riesgo de desarrollo de edema pulmonar, por ende el GEG, consideró necesario incluir un BPC sobre el control de la fluidoterapia (36, 44) y el monitoreo estricto del balance hídrico mientras se administra el sulfato de magnesio.	En mujeres con indicación de terapia con sulfato de magnesio, se restringirá la fluidoterapia a 80ml/hora.

Pregunta 4. En gestantes con hipertensión severa, ¿se debería brindar nifedipino, labetalol o hidralazina?

Introducción

Actualmente, diferentes GPC recomiendan el uso de agentes antihipertensivos intravenosos, como hidralazina y labetalol, y antihipertensivos orales, nifedipino, como parte de la primera línea de tratamiento de la hipertensión severa en gestantes (55, 56).

Dichos fármacos antihipertensivos actúan en diferentes niveles para la reducción de la presión arterial. Mientras que el labetalol bloquea los receptores alfa y ß-adrenérgicos (57), la hidralazina es un vasodilatador periférico de acción directa (58), y el nifedipino un bloqueador del flujo de iones de calcio en el tejido miocárdico y muscular liso de las arterias (59).

Si bien se tiene evidencia sobre la eficacia y seguridad de dichos fármacos en esta población (60), existe incertidumbre sobre cuál de ellos provee un beneficio mayor (61, 62), y por ende sobre la elección de la terapia.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Gestantes con hipertensión severa.	Labetalol / Hidralazina / Nifedipino	• Morbilidad materna • Mortalidad materna • Mortalidad perinatal • Desarrollo de preeclampsia severa • Desarrollo de eclampsia • Desarrollo de síndrome HELLP • Efectos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontró cinco RS publicadas como artículos científicos: Duley 2013 (63), Firoz 2014 (64), Shekhar 2015 (61), Alavifard 2019 (65), y Antza 2020 (66). A continuación, se resumen las características de dichas RS:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Labetalol vs Hidralazina				
Duley 2013	15/16	Hasta enero 2013	6 ECA	• Muerte materna • Eclampsia • Presión arterial alta persistente • Muerte fetal o neonatal • Síndrome HELLP • Morbilidad grave para la mujer • Hipotensión

				• Efectos secundarios para la mujer • Desprendimiento de la placenta • Distrés respiratorio agudo • Morbilidad neonatal • Apgar <7 al minuto • Apgar <7 a los 5 minutos • Hipoglicemia neonatal • Complicaciones neonatales
Antza 2020	11/16	No indica	20 ECA	• Peso al nacer • Efectos adversos maternos (morbilidad materna) • Frecuencia cardíaca al final del período de seguimiento
Nifedipino vs Hidralazina				
Duley 2013	15/16	Hasta enero 2013	6 ECA	• Presión arterial alta persistente • Hipotensión • Efectos secundarios para la mujer • Muerte fetal o neonatal • Apgar <7 a los 5 minutos
Firoz 2014	5/15	Hasta julio 2012	16 ECA	• Logro de la PA objetivo • Tiempo necesario para alcanzar la PA objetivo • Muertes maternas • Hipotensión materna • Resultados perinatales
Antza 2020	11/16	No indica	20 ECA	• Peso al nacer • Efectos adversos maternos (morbilidad materna) • Desenlaces maternos • Desenlaces neonatales
Labetalol vs Nifedipino				
Duley 2013	15/16	Hasta enero 2013	6 ECA	• Eclampsia • Presión arterial alta persistente • Hipotensión • Efectos secundarios para la mujer • Admisión a cuidados intensivos • Admisión a especial unidad de cuidado del bebé
Firoz 2014	5/15	Hasta julio 2012	16 ECA	• Resultados maternos o perinatales • Logro de un tratamiento exitoso • Hipotensión materna
Shekhar 2015	8/15	No indica	5 ECA	• Hipertensión persistente • Efectos secundarios para la mujer • Morbilidad materna grave • Mortalidad materna • Hipotensión materna • Muerte neonatal

V°B° L. CARRERA A. CEPCIITE(e) ESSALUD

				• Bajo Apgar al nacer • Admisión a especial unidad de cuidado del bebé
Labetalol vs Nifedipino vs Hidralazina				
Alavifard 2019	12/15	Hasta octubre 2015	17 ECA	• Éxito en el tratamiento de la hipertensión • Efectos secundarios maternos (morbilidad materna)

Se decide seleccionar la RS de Alavifard 2019 (65) para todas las comparaciones tomando en cuenta que tiene una búsqueda de estudios más actualizada, evalúa todas las intervenciones, las compara mediante un network meta-análisis (NMA), y presenta una calidad metodológica moderada según la herramienta AMSTAR-2.

Evidencia por cada desenlace:

Labetalol vs Hidralazina vs Nifedipino:

- Éxito en el tratamiento de la hipertensión
  - Para el desenlace de éxito de tratamiento de la hipertensión, la RS de Alavifard 2019 (65) incluyó 17 ECA.
  - La población fueron gestantes con hipertensión grave o emergencias hipertensiva definida según cada estudio.
  - Las intervenciones fueron labetalol intravenoso, hidralazina intravenosa, y nifedipino oral.
  - Las comparaciones fueron labetalol intravenoso, hidralazina intravenosa, y el nifedipino oral (un NMA implica que la comparación de las intervenciones entre sí).
  - El desenlace de éxito de tratamiento de la hipertensión fue definido como una presión arterial sistólica y diastólica menor a 160 y 100 mmHg, respectivamente, posterior al tratamiento farmacológico.
  - El GEG no consideró actualizar la RS de Alavifard 2019 para ninguno de los desenlaces debido a que su búsqueda fue reciente (octubre de 2015).

- Efectos secundarios maternos (morbilidad materna)
  - Para el desenlace de efectos secundarios maternos, la RS de Alavifard 2019 (65) incluyó 17 ECA.
  - La población, la intervención y el comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace de efectos secundarios maternos fue definido como un desenlace compuesto que incluyó la insuficiencia renal, falla hepática, pérdida permanente de la vista, así como, eventos cerebrovasculares, cardiovasculares y cardiopulmonares (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina, isquemia, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, etc.).
  - El GEG no consideró actualizar la RS de Alavifard 2019 para ninguno de los desenalces debido a que su búsqueda fue reciente (octubre de 2015).

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: Gestantes con hipertensión grave o emergencias hipertensiva
Intervención: Labetalol (IV) /Hidralazina (IV) /Nifedipino (VO)
Autores: Wendy Nieto Gutiérrez
Bibliografía por desenlace:

- **Éxito en el tratamiento de la hipertensión:** RS de Alavifard 2019
- **Efectos secundarios maternos (morbilidad materna):** RS de Alavifard 2019

Desenlaces	Grupos de comparación		Evidencia directa		Evidencia indirecta		Network meta-análisis	
	Intervención	Comparador	OR (95% CI)	Certeza de la evidencia	OR (95% CrI)	Certeza de la evidencia	OR (95% CrI)	Certeza de la evidencia
Beneficios								
Éxito en el tratamiento de la hipertensión	Labetalol	Hidralazina	1,20 (0,36 – 4,02)	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,c,d	1,21 (0,26 – 4,23)	No reportado por la RS	1,21 (0,26 – 4,23)	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,c,d
	Nifedipino	Labetalol	0,57 (0,19 – 1,71)	⊕⊕◯◯ BAJA a,c	3,43 (0,94 – 19,95)	No reportado por la RS	3,43 (0,94 – 19,95)	⊕⊕◯◯ BAJA a,c
	Hidralazina	Nifedipino	0,23 (0,08 – 0,69)	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,c,d	4,13 (1,01 – 20,75)	No reportado por la RS	4,13 (1,01 – 20,75)	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,c,d
Efectos secundarios maternos (morbilidad materna)	Labetalol	Hidralazina	0,81 (0,50 – 1,34)	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,c,d	0,71 (0,32 – 1,49)	No reportado por la RS	0,71 (0,32 – 1,49)	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,c,d
	Nifedipino	Labetalol	0,97 (0,27 – 3,45)	⊕⊕◯◯ BAJA a,c	0,72 (0,29 – 1,58)	No reportado por la RS	0,72 (0,29 – 1,58)	⊕⊕◯◯ BAJA a,c
	Hidralazina	Nifedipino	1,41 (0,84 – 2,36)	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,c,d	1,00 (0,45 – 2,31)	No reportado por la RS	1,00 (0,45 – 2,31)	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,c,d

CI: Intervalo de confianza; **OR:** Diferencia de medias

a. Se disminuyó un nivel de certeza debido al riesgo de sesgo de los estudios incluidos
b. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión debido a que intervalo de confianza cruza por punto de imprecisión
c. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión debido a tamaño de muestra pequeño de los estudios incluidos
d. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que incluyó en su mayoría estudios que evaluaron la hidralazina intravenosa

V°B° I. CARRERA A. GERENTE(e) ESSALUD

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 4: En gestantes con hipertensión severa, ¿se debería brindar nifedipino, labetalol o hidralazina?	
Población:	Población adulta
Intervención y comparador:	Tres intervenciones: nifedipino, labetalol o hidralazina
Desenlaces principales:	• Éxito en el tratamiento de la hipertensión • Efectos secundarios maternos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Labetalol vs Hidralazina • Trivial o Pequeño o Moderado o Grande o Varía o Se desconoce **Nifedipino vs Labetalol** • Trivial o Pequeño o Moderado o Grande o Varía o Se desconoce **Hidralazina vs Nifedipino** o Trivial • Pequeño o Moderado o Grande o Varía o Se desconoce	**Desenlaces (*outcomes*) / Intervención / Comparador / Network meta-análisis (IC 95%)** Éxito en el tratamiento de la hipertensión: Labetalol / Hidralazina / 1,21 (0,26 – 4,23) Éxito en el tratamiento de la hipertensión: Nifedipino / Labetalol / 3,43 (0,94 – 19,95) Éxito en el tratamiento de la hipertensión: Hidralazina / Nifedipino / 4,13 (1,01 – 20,75) Efectos secundarios maternos (morbilidad materna): Labetalol / Hidralazina / 0,71 (0,32 – 1,49) Efectos secundarios maternos (morbilidad materna): Nifedipino / Labetalol / 0,72 (0,29 – 1,58) Efectos secundarios maternos (morbilidad materna): Hidralazina / Nifedipino / 1,00 (0,45 – 2,31)	No se observó un beneficio del uso de labetalol frente a las otras intervenciones (hidralazina y nifedipino), por lo que se consideró que su beneficio era trivial frente a dichas comparaciones. Sin embargo, se observó un beneficio de hidralazina sobre nifedipino, únicamente para el desenlace de éxito en el tratamiento de la hipertensión; sin embargo, el GEG acordó que este no era clínicamente relevante, por lo que consideró que la hidralazina tenía un beneficio pequeño sobre nifedipino.

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Labetalol vs Hidralazina o Trivial o Pequeño o Moderado o Grande o Varía • Se desconoce **Nifedipino vs Labetalol** o Trivial o Pequeño o Moderado o Grande o Varía • Se desconoce **Hidralazina vs Nifedipino** o Trivial o Pequeño o Moderado o Grande		No se contó con la evaluación de algún desenlace de daño producto del consumo de alguno de los fármacos evaluados.

○ Varía ◉ Se desconoce		

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
Labetalol vs Hidralazina ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios **Nifedipino vs Labetalol** ○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios **Hidralazina vs Nifedipino** ◉ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	**Desenlaces (*outcomes*)**	**Intervención**	**Comparador**	**Certeza**	**Importancia**	Se consideró una certeza de evidencia baja y muy baja para los desenlaces críticos abordados para las diferentes comparaciones.
	Éxito en el tatamiento de la hipertensión	Labetalol	Hidralazina	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
		Nifedipino	Labetalol	⊕⊕○○ BAJA		
		Hidralazina	Nifedipino	⊕○○○ MUY BAJA		
		Nifedipino	Labetalol	⊕⊕○○ BAJA		
		Hidralazina	Nifedipino	⊕○○○ MUY BAJA		
	Efectos secundarios maternos (morbilidad materna)	Labetalol	Hidralazina	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
		Nifedipino	Labetalol	⊕⊕○○ BAJA		
		Hidralazina	Nifedipino	⊕○○○ MUY BAJA		

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Labetalol vs Hidralazina ● No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí **Nifedipino vs Labetalol** ● No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí **Hidralazina vs Nifedipino** ◉ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí		El GEG consideró que no se abordaron ciertos desenlaces importantes para los pacientes como la mortalidad materna, tiempo de resolución de la sintomatología, mortalidad perinatal, y efectos adversos neonatales que compararan las tres intervenciones.

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Labetalol vs Hidralazina ○ Favorece a la hidralazina ○ Probablemente favorece a la hidralazina ◉ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece al labetalol ○ Favorece al labetalol ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que, en el balance de los efectos, no se observó diferencias entre el uso de labetalol comparado con nifedipino ni con hidralazina por lo que no se favorece el uso de uno u otro. Si bien se observó un beneficio en el uso de hidralazina comparada con el nifedipino, este efecto no fue considerado como clínicamente relevante y por ser muy impreciso. Por este motivo, el GEG consideró que, en

L. CARRERA A.
CERCAETE(s)

Nifedipino vs Labetalol o Favorece al nifedipino o Probablemente favorece al nifedipino • No favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece al labetalol o Favorece al labetalol o Varía o Se desconoce **Hidralazina vs Nifedipino** o Favorece a la hidralazina • Probablemente favorece a la hidralazina o No favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece al nifedipino o Favorece al nifediino o Varía o Se desconoce		esta comparación, probablemente se favorezca a la hidralazina.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Labetalol vs Hidralazina o Costos extensos o Costos moderados o Costos y ahorros insignificantes o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía • Se desconoce **Nifedipino vs Labetalol** o Costos extensos o Costos moderados o Costos y ahorros insignificantes o Ahorros moderados • Ahorros extensos o Varía o Se desconoce **Hidralazina vs Nifedipino** o Costos extensos o Costos moderados o Costos y ahorros insignificantes o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía • Se desconoce	**Gastos de la intervención frente al comparador:** Nifedipino (Dosis máxima 120 mg) • Nifedipino 10 mg tableta: S/. 3.52 • Tratamiento de inicio: S/. 42.24 Labetalol: (Dosis máxima 300 mg) • Labetalol 100 mg/4ml inyectable: S/. 187.50 • Tratamiento de inicio: S62.5 Hidralazina: No se encuentra disponible los precios en el mercado peruano Fuente: - Observatorio DIGEMID	Tomando en cuenta un escenario que se requiera dosis máximas del fármaco, el GEG consideró que la terapia con nifedipino generaría ahorros extensos comparado con el labetalol. Así mismo, no se cuenta los precios de la hidralazina en el mercado peruano, por lo que se desconoce los requerimientos de los recursos.

Equidad:
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador?
(Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Labetalol vs Hidralazina o Reducido o Probablemente reducido o Probablemente no tenga impacto • Probablemente incremente la equidad o Incrementa la equidad		Si bien la hidralazina en inyectable cuenta con aprobación para su venta dentro del mercado peruano, el Observatorio de Productos Farmaceúticos de Perú, actualmente, no refiere su disponibilidad para su compra dentro de alguna entidad pública o privada del país. Por este

L. CARRERA A.
GERENTE (e)

○ Varía ○ Se desconoce **Nifedipino vs Labetalol** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ● Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce **Hidralazina vs Nifedipino** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ● Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		motivo, se consideró que el uso de las otras terapias (nifedipino y labetalol), debido a que se encuentran disponibles, comparado con la hidralazina, conllevaría probablemente a un incremento de la equidad. Por otro lado, el labetalol y el nifedipino son fármacos disponibles dentro del petitorio del Seguro Social, por lo que la población asegurada tiene acceso a cualquiera de ambas terapias. Por este motivo se consideró que probablemente no tenga impacto en la equidad.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
Labetalol vs Hidralazina ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce **Nifedipino vs Labetalol** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce **Hidralazina vs Nifedipino** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que todos los fármacos serían aceptados por parte del personal de salud. Sin embargo, se considera que podría ser más aceptada el nifedipino, debido a que es uno de los fármacos más usados en nuestro contexto. ***Pacientes:*** Se consideró que los pacientes aceptarían todos los fármacos, pero tendrían una mayor aceptabilidad aquellos que son administrados por vía oral como el nifedipino.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
Labetalol vs Hidralazina ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce		En EsSalud se cuenta con nifedipino y labetalol, por lo que es factible la implementación de estas intervenciones; sin embargo, debido a que la disponibilidad de hidralazina en su presentación intravenosa no se encuentra disponible para su compra en el mercado peruano, no podría ser factible la implementación de dicha intervención.

V°B°
L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

Hidralazina vs Nifedipino • No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí o Varía o Se desconoce		

Resumen de los juicios:

Labetalol vs Hidralazina

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "LABETALOL" O LA "HIDRALAZINA"	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Nifedipino vs Labetalol

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "LABETALOL" O LA "NIFEDIPINO"	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Hidralazina vs Nifedipino

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "LABETALOL" O LA "HIDRALAZINA"	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: No se observó diferencias en el beneficio entre el uso del nifedipino y el labetalol. Si bien se consideró un pequeño beneficio entre el uso de hidralazina y el nifedipino, dicho efecto fue observado cuando la hidralazina se brindaba de manera intravenosa, lo cual no es factible de implementar en nuestro contexto por la falta de disponibilidad de esta en el mercado peruano. Tomando en cuenta que el nifedipino es una terapia de bajo costo y fácil de implementar, se consideró brindar una recomendación a favor del uso del nifedipino como primera línea. **Fuerza:** Debido a que la certeza de la evidencia fue baja se emitió una recomendación condicional.	En gestantes con hipertensión severa, sugerimos brindar nifedipino como terapia antihipertensiva de primera línea. **Recomendación condicional a favor** **Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)**
Dirección: El GEG consideró que no se observó diferencias entre los beneficios y daños del uso del labetalol frente al nifedipino y la hidralazina. Sin embargo, sí se observó mayores costos con el uso de labetalol en lugar del nifedipino. El GEG consideró que también debía emitir una recomendación a favor del uso del labetalol, pero como una alternativa al nifedipino, en contextos donde éste no sea posible de indicar. **Fuerza:** Debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja se especificó una recomendación condicional.	En gestantes con hipertensión severa, sugerimos brindar labetalol como terapia antihipertensiva alternativa al nifedipino. **Recomendación condicional a favor** **Certeza de la evidencia: Muy baja** ⊕◯◯◯

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC

Se consideró necesario especificar las dosis a utilizar para el tratamiento con nifedipino y labetalol para la con hipertensión severa con o sin preeclampsia, tomando en cuenta la indicación del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, en sus siglas en inglés) (67).	La dosis con nifedipino es: - Inicial: 10 a 20 mg VO, repetir dosis de ser necesario. - Máxima total: 120 mg VO en 24 horas. La dosis con labetalol es: - Inicial: 20 mg IV por dos minutos, seguido de 20 mg a los 10 minutos, luego 40 mg a los siguientes 10 minutos, luego 80 mg a los siguientes 10 minutos. - Máxima Total: 300 mg por vía intravenosa.
El GEG consideró necesario especificar que, debido a que no se observan diferencias entre los beneficios y los daños de los fármacos, la elección del labetalol debe valorar experiencia de uso del equipo de salud que lo administrará, las preferencias del paciente, la existencia de contraindicaciones del uso del nifedipino, y la disponibilidad del fármaco en la institución de salud. Así como, se menciona en otras guías de práctica clínica internacionales (67).	La elección del uso de labetalol para la hipertensión severa durante el embarazo, debe basarse principalmente en la experiencia de uso del equipo de salud que lo administrará, aceptación de la gestante, la presencia de contraindicaciones del uso del nifedipino y la disponibilidad local.
El uso de diuréticos como primera línea del tratamiento de la hipertensión severa en gestantes no es recomendado, debido a que puede reducir la perfusión uterina (67). Por lo que su indicación debe reservarse cuando la gestante presenta sobrecarga de líquidos, así como se menciona en guías internacionales (67).	Se restringirá el uso de diuréticos salvo a las mujeres que presenten sobrecarga de líquidos o a quienes, de acuerdo al criterio médico, lo necesiten.

Pregunta 5. En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad, ¿se debería brindar un manejo intervencionista o expectante en cuanto a la resolución del embarazo?

Introducción

A pesar que la preeclampsia ha sido reconocida como una enfermedad hace muchas décadas, la fisiopatología aún no ha sido entendida del todo, es una enfermedad progresiva y no hay tratamiento médico que pueda detener la progresión, por ende, la finalización del embarazo y la remoción de la placenta, son considerados el único método de tratamiento efectivo (68). Sin embargo, los beneficios de la finalización del embarazo deben ser evaluados en base a la edad gestacional.

Por ende, esta pregunta evalúa los beneficios y daños de un abordaje intervencionista, que se refiere a la finalización del embarazo dentro de las 24 a 48 horas, o un abordaje expectante que pretende demorar el parto hasta una edad gestacional más apropiada para el nacimiento del bebé o cuando ya no es posible mantener estable a la gestante (36).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
5.1	Gestantes con preeclampsia con criterios de severidad y edad gestacional menor de 34 semanas	Manejo intervencionista	Manejo expectante	Críticos: • Mortalidad Materna • Mortalidad Perinatal • Eclampsia • Síndrome HELLP • Ingreso a UCI o ventilación mecánica (materna o neonatal) Importantes: • Preeclampsia Leve o Severa • Hipertensión leve o severa • Peso al nacer
5.2	Gestantes con preeclampsia con criterios de severidad y edad gestacional mayor o igual de 34 semanas	Manejo intervencionista	Manejo expectante	Críticos: • Mortalidad Materna • Mortalidad Perinatal • Eclampsia • Síndrome HELLP • Ingreso a UCI o ventilación mecánica (materna o neonatal) Importantes: • Preeclampsia Leve o Severa • Hipertensión leve o severa • Peso al nacer

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y se halló que la GPC de la OMS 2018 (69), la GPC NICE 2019 (70) y la GPC del INMP del 2017 (41) realizaron búsquedas sistemáticas para responder a esta pregunta.

La GPC de la OMS 2018 actualizó una RS previamente realizada por el grupo de trabajo de Embarazo y Parto de Cochrane. Dicha RS, Churchill 2018 (37), solo contenía una RS para la población de mujeres de 24 a 34 semanas de gestación.

La GPC de NICE 2019 (70) realizó una revisión sistemática que incluía a todas las mujeres con preeclampsia leve o severa sin excluir por edad gestacional.

Así mismo, la GPC del INMP (41) también usó la RS realizada por el grupo Cochrane, pero una versión previa del 2013.

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Churchill 2018	13/16	Noviembre de 2017	6	• Muerte materna • Eclampsia • Síndrome HELLP • Desprendimiento de Placenta • Muerte perinatal • Admisión UCI neonatal • Hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica • Falla Renal • Edema Pulmonar
RS GPC NICE 2019	10/16	7 de febrero de 2018	5	• Muerte Neonatal • Eclampsia • Síndrome HELLP • Desprendimiento de Placenta • Óbito Fetal • Peso al nacer • Admisión a UCI de neonato

El GEG consideró realizar una búsqueda actualizada de RS, pero no halló ninguna RS actual que respondiera a las preguntas. Se decidió realizar una búsqueda de actualización de ECA. En dicha búsqueda se halló el ECA de Duvekot 2021 (71), el cual ya había sido incluido en la RS de Churchill 2018 (37) en su versión resumen.

Evidencia por cada desenlace:

PICO 5.1: Manejo intervencionista vs manejo expectante en gestaciones de menos de 34 semanas.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad materna:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: la de Churchill 2018 (37) y de la GPC de NICE 2019 (70).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Churchill 2018 (37), debido a que incluyó más estudios y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación de la calidad metodológica.
  - Para este desenlace, la RS de Churchill 2018 (37) incluyó 2 ECAS (n=320). La población fueron gestantes con 28 a 34 semanas de gestación con preeclampsia con criterios de severidad, o

hipertensión gestacional severa o preeclampsia superimpuesta. En ellas, se comparó el manejo intervencionista (parto entre las siguientes 24 a 72 horas y maduración fetal) contra el manejo expectante (parto solo por indicación materna o fetal o al alcanzar las 34 semanas)
- El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

- Eclampsia:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: la de Churchill 2018 (37) y de la GPC de NICE 2019 (70).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Churchill 2018 (37), debido a que incluyó más estudios y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación de la calidad metodológica.
  - Para este desenlace, la RS de Churchill 2018 (37) incluyó 2 ECAS (n=359).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace de eclampsia fue definido como la presencia de estados convulsivos.
  - El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

- Síndrome HELLP:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: la de Churchill 2018 (37) y de la GPC de NICE 2019 (70).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Churchill 2018 (37), debido a que incluyó más estudios y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación de la calidad metodológica.
  - Para este desenlace, la RS de Churchill 2018 (37) incluyó 2 ECAS (n=359).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - Síndrome HELLP fue definido como la presencia de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas.
  - El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

- Edema Pulmonar:
  - Para este desenlace se contó la RS: la de Churchill 2018 (37).
  - Para este desenlace, la RS de Churchill 2018 (37) incluyó 3 ECAS (n=415).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - Edema pulmonar fue definido como el diagnóstico clínico de líquido en los pulmones.
  - El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

- Falla renal:
  - Para este desenlace se contó la RS: la de Churchill 2018 (37).
  - Para este desenlace, la RS de Churchill 2018 (37) incluyó 3 ECAS (n=397).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - Falla renal fue definido como el diagnóstico de falla renal.
  - El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

- Desprendimiento de Placenta:
  - Para este desenlace se contó la RS: la de Churchill 2018 (37).
  - Para este desenlace, la RS de Churchill 2018 (37) incluyó 4 ECAS (n=453).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - Desprendimiento de placenta fue definido como el diagnóstico de separación de placenta de las paredes uterinas.
  - El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

- Muerte perinatal:
  - Para este desenlace se contó con la RS de Churchill 2018 (37).
  - Para este desenlace, la RS de Churchill 2018 (37) incluyó 2 ECAS (n=343).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

- Admisión a UCI neonatal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: la de Churchill 2018 (37) y de la GPC de NICE 2019 (70).
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Churchill 2018 (37), debido a que incluyó más estudios y obtuvo un mayor puntaje en la evaluación de la calidad metodológica.
  - Para este desenlace, la RS de Churchill 2018 (37) incluyó 3 ECAS (n=400).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - Admisión a UCI fue definido como el requerimiento del neonato de ingresar a UCI.
  - El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

- Peso al nacer:
  - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2019 (70).
  - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2019 (70) incluyó 3 ECAS (n=338).
  - La población fueron gestantes con menos de 34 semanas de gestación.
  - La intervención fue la inducción del parto
  - El comparador fue el manejo expectante.
  - Peso al nacer fue definido como el resultado que arroja la balanza al pesar al RN.
  - El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

- Hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica:
  - Para este desenlace se contó con la RS de Churchill 2018 (37).
  - Para este desenlace, la RS de Churchill 2018 (37) incluyó 2 ECAS (n=537).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como el diagnóstico de Hemorragia intraventricular y/o encefalopatía hipóxica isquémica.
  - El GEG actualizó la búsqueda de ECA y no halló nuevos estudios para este desenlace.

PICO 5.2: Manejo intervencionista vs manejo expectante en gestaciones de mayor o igual de 34 semanas

- No se halló evidencia directa para este subgrupo. El GEG tomó como referencia indirecta la evidencia de la subpoblación de menores de 34 semanas.

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Manejo intervencionista vs manejo expectante en gestaciones de menos de 34 semanas

Autores: GPC OMS 2020 – GPC NICE 2019– Naysha Becerra-Chauca
Bibliografía por desenlace:

- ***Mortalidad materna:*** RS Churchill 2018
- ***Eclampsia:*** RS Churchill 2018
- ***Síndrome HELLP:*** RS Churchill 2018
- ***Edema Pulmonar:*** RS Churchill 2018
- ***Falla Renal:*** RS Churchill 2018
- ***Desprendimiento de Placenta:*** RS Churchill 2018
- ***Mortalidad Perinatal:*** RS Churchill 2018
- ***Admisión a UCI neonatal:*** RS Churchill 2018
- ***Hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica:*** RS Churchill 2018
- ***Peso al nacer:*** GPC NICE 2019

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Manejo expectante	Manejo Intervencionista	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	2 ECA	0/161 (0%)	0/159 (0%)	**No estimable**	**No estimable**	⊕⊕◯◯ BAJA [a,b]	CRÍTICO
Eclampsia	2 ECA	1/180 (0,6%)	1/179 (0,6%)	**RR 0,098** (0,06 a 15,58)	**0 menos por 1,000** (5 menos a 81 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,d]	CRÍTICO
Síndrome HELLP	2 ECA	20/180 (11,1%)	22/179 (12,3%)	**RR 1,09** (0,62 a 1,91)	**10 más por 1,000** (2 menos a 101 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [c,e]	CRÍTICO
Edema Pulmonar	3 ECA	3/210 (1,4%)	1/205 (0,4%)	**RR 0,45** (0,07 a 3,00)	**8 menos por 1,000** (13 menos a 29 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,f]	CRÍTICO
Falla Renal	3 ECA	4/198 (2%)	1/199 (0,5%)	**RR 0,32** (0,05 a 1,99)	**14 menos por 1,000** (19 menos a 20 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,f]	CRÍTICO
Desprendimiento de placenta	4 ECA	17/228 (7,5%)	7/225 (3,1%)	**RR 0,42** (0,18 a 0,96)	**43 menos 1,000** (61 menos a 3 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA [g,h]	CRÍTICO

Daños:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Manejo expectante	Manejo Intervencionista	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Muerte perinatal	2ECA	18/171 (10,5%)	20/172 (11,6%)	RR 1,11 (0,62 a 1,99)	12 más por 1,000 (40 menos a 104 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [c,i]	CRÍTICO
Admisión a UCI neonatal	3 ECAS	149/202 (73,8%)	156/198 (78,8%)	RR 1,19 (0,89 a 1,60)	140 más 1,000 (81 menos a 443 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [i,d]	CRÍTICO
Hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica	2 ECAS	17/259 (6,6%)	38/278 (13,7%)	RR 1,94 (1,15 a 3,29)	62 más por 1,000 (10 más a 150 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [c]	CRÍTICO

Peso al nacer	3 ECAS	170	168	-	DM 182.08 g menos (441.7 menos a 77.54 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [k,l,m]	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:
a. Limitaciones en el diseño del estudio (no cegamiento), se disminuyó un nivel.
b. No se reportaron eventos, se disminuyó un nivel
c. Limitaciones en el diseño del estudio (no cegamiento) por uno de los estudios. Se disminuyó un nivel.
d. Baja tasa de evento, pequeño tamaño de muestra y amplio intervalo de confianza que cruza la línea de no evento. Se disminuyó dos niveles.
e. Amplio intervalo de confianza. Se disminuyó un nivel
f. Pequeño número de eventos con amplio intervalo de confianza que cruza la línea de no efecto. Se disminuyó dos niveles.
g. Se decide disminuir un nivel por riesgo de sesgo debido a que los dos estudios que aportan más al metaanálisis presentan riesgo incierto de sesgo por sesgo de selección.
h. Se decide disminuir un nivel por imprecisión debido a que el intervalo de confianza es amplio y atraviesa el punto de corte de 0.75.
i. Limitaciones en el diseño del estudio. Se disminuyó un nivel de evidencia.
j. La calidad de la evidencia fue disminuida por riesgo de sesgo incierto en generación aleatoria de la secuencia, ocultamiento de la secuencia, cegamiento, datos incompletos y sesgo de reporte.
k. La calidad de la evidencia fue disminuida porque el I2 era mayor a 75%.
l. La calidad fue disminuida por imprecisión debido a que el IC cruzó el límite de diferencia mínimamente importante (350 x +/- 0.5 = +/-175)
m. La calidad fue disminuida porque del 5% al 7% de las mujeres incluidas no presentaba preeclampsia.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 5: En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad, ¿Se debería brindar un manejo intervencionista o un manejo expectante en cuanto a la resolución del embarazo?	
Población:	Gestantes con preeclampsia con criterios de severidad y gestación de menos de 34 semanas
Intervención y comparador:	Manejo intervencionista vs manejo expectante

Desenlaces principales:	• Críticos:
	  • Mortalidad Materna
	  • Eclampsia
	  • Síndrome HELLP
	  • Edema Pulmonar
	  • Falla Renal
	  • Desprendimiento de Placenta
	  • Mortalidad Perinatal
	  • Admisión a UCI neonatal
	  • Hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica
	• Importantes:
	  • Peso al nacer

Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: **¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?**					
Juicio	Evidencia				**Consideraciones adicionales**
oTrivial o Pequeño • Moderado o Grande o Varía o Se desconoce	**Desenlaces (*outcomes*)**	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	La evidencia señala que el manejo intervencionista para gestantes de 24 a 34 semanas tendría beneficio al disminuir el riesgo de desprendimiento prematuro de placenta; sin embargo, no tendría beneficio en otros desenlaces como desarrollo de eclampsia, HELLP o morbilidad severa como edema pulmonar y falla renal. El GEG considera que la disminución de riesgo de desprendimiento de placenta representa un beneficio importante tanto para la madre como para el feto, por ende, decide que los
	Mortalidad materna	2 ECA	No estimable	No estimable	
	Eclampsia	2 ECA	RR 0,098 (0,06 a 15,58)	0 menos por 1,000 (5 menos a 81 más)	
	Síndrome HELLP	2 ECA	RR 1,09 (0,62 a 1,91)	10 más por 1,000 (2 menos a 101 más)	

Edema Pulmonar	3 ECA	**RR 0,45** (0,07 a 3,00)	**8 menos por 1,000** (13 menos a 29 más)	
Falla Renal	3 ECA	**RR 0,32** (0,05 a 1,99)	**14 menos por 1,000** (19 menos a 20 más)	
Desprendimiento de Placenta	4 ECA	**RR 0,42** (0,18 a 0,96)	**43 menos 1,000** (61 menos a 3 menos)	

beneficios del manejo intervencionista sobre el expectante son moderados.

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio

- ○ Grande
- ● Moderado
- ○ Pequeño
- ○ Trivial
- ○ Varía
- ○ Se desconoce

Evidencia

Desenlaces (*outcomes*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**
Muerte perinatal	2ECA	**RR 1,11** (0,62 a 1,99)	**12 más por 1,000** (40 menos a 104 más)
Admisión a UCI neonatal	3 ECAS	**RR 1,19** (0,89 a 1,60)	**140 más 1,000** (81 menos a 443 más)
Hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica	2 ECAS	**RR 1,94** (1,15 a 3,29)	**62 más por 1,000** (10 más a 150 más)
Peso al nacer	3 ECAS	-	**DM 182.08 g menos** (441.7 menos a 77.54 más)

Consideraciones adicionales

En base a la evidencia, el manejo intervencionista no tendría impacto en muerte perinatal, o admisión a UCI neonatal, o en el peso al nacer. Sin embargo, tendría mayor riesgo de hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica.

Por ende, el GEG considera que los daños del manejo intervencionista en comparación con el manejo expectante serían moderados.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio

- ● Muy baja
- ○ Baja
- ○ Moderada
- ○ Alta
- ○ No se evaluaron estudios

Evidencia

Desenlaces (*outcomes*)	**Certeza**	**Importancia**
Mortalidad materna	⊕⊕◯◯ BAJA [a,b]	CRÍTICO
Eclampsia	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,d]	CRÍTICO
Síndrome HELLP	⊕⊕◯◯ BAJA [c,e]	CRÍTICO
Edema Pulmonar	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,i]	CRÍTICO
Falla Renal	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,f]	CRÍTICO
Desprendimiento de Placenta	⊕⊕◯◯ BAJA [g,h]	CRÍTICO
Muerte perinatal	⊕⊕◯◯ BAJA [e,i]	CRÍTICO

Consideraciones adicionales

Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (muy baja).

L. CARRERA
GERENTE (e)
ESSALUD

	Admisión a UCI neonatal	⊕⊕◯◯ BAJA [f,d]	CRÍTICO
	Hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica	⊕⊕⊕◯ MODERADA [c]	CRÍTICO
	Peso al nacer	⊕◯◯◯ MUY BAJA [j,k,l,m]	IMPORTANTE

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí		Los desenlaces evaluados son muy importantes para los pacientes; sin embargo, tomando en cuenta que el manejo intervencionista obliga a que el parto sea de manera prematura, no se han evaluado todos los desenlaces a largo plazo en el bebé como ceguera, función cerebral u otros. Por ende, el GEG considera que probablemente sí se han evaluado todos los desenlaces importantes para los pacientes.

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ○Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ● Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce	La evidencia señala que el manejo intervencionista y el manejo expectante tendría similares efectos maternos, a excepción del menor riesgo de desprendimiento de placenta, mientras que el manejo intervencionista tiene mayor riesgo de Hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica.	El GEG considera que, en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad, el balance de los beneficios sobre los daños sería a favor del manejo intervencionista debido a que un manejo expectante podría aumentar el riesgo de progresión de enfermedad y complicaciones no solo en la madre, sino también en el bebé.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Costos extensos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ● Varía ○ Se desconoce	- El manejo intervencionista puede finalizar en parto vaginal o cesárea, tiene como resultado un RN prematuro que necesita de diferentes recursos materiales y humanos, y que tendría mayor riesgo de Hemorragia intraventricular o encefalopatía hipóxica isquémica, lo que generaría mayor costo. - Sin embargo, el manejo expectante puede también finalizar en parto vaginal o cesárea y la evidencia no es lo suficientemente certera para conocer el resultado materno y neonatal de ello, podría requerir mayor costo debido a la atención de complicaciones maternas y neonatales.	El GEG considera que, debido a la incertidumbre de los resultados, el costo del manejo intervencionista en comparación el manejo expectante variaría de mujer a mujer.

Equidad:
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador?
(Equidad: **favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.**)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto	El manejo intervencionista conllevaría a que todas las gestantes sean atendidas en establecimientos de 3º nivel. El manejo expectante conlleva a que las mujeres, probablemente, no sean trasladadas a establecimientos de 3º nivel hasta que el parto	El GEG considera que la necesidad de traslado a establecimiento de 3º nivel de atención para manejo intervencionista haría que la equidad

○ Probablemente incremente la equidad ● Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce	sea inminente, o que el manejo de la gestante sea diferente de acuerdo a el contexto geográfico donde vive.	incremente debido a que se procuraría que todas reciban un mismo nivel de atención.

Aceptabilidad: **¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?**		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
○ No ○Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce	La finalización del embarazo es el tratamiento definitivo de la preeclampsia (72), el tiempo de la finalización del embarazo depende de varios factores entre ellos la condición materna y la edad gestacional. La preocupación a este nivel es que la preeclampsia severa puede convertirse en eclampsia o síndrome HELLP, y por otro lado las consecuencias de un RN prematuro.	***Personal de salud:*** El GEG considera que el equipo de atención aceptaría un manejo intervencionista para salvaguardar la vida de la madre y del neonato. ***Pacientes:*** Debido a que el manejo intervencionista pondría fin a la preeclampsia y sus posibles consecuencias en la madre y sus bebés, el GEG considera que las pacientes aceptarían el manejo intervencionista. Por ende, el GEG considera que sí sería aceptada.

Factibilidad: **¿La intervención es factible de implementar?**		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG considera que ambas intervenciones son factibles; sin embargo, señala que el manejo expectante requeriría que la gestante se mantenga en un ambiente especial, idealmente en área de cuidados intensivos obstétricos, y con recurso humano que se mantenga monitorizándola de cerca, situación que dificulta la factibilidad de dicha estrategia en ciertos contextos geográficos.

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (s)

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	**Recomendación**
Dirección: En gestante con preeclampsia y criterios de severidad con menos de 34 semanas de gestación, el GEG considera que los potenciales beneficios del abordaje intervencionista probablemente superan los posibles daños, y que la factibilidad del manejo intervencionista es mayor que el abordaje expectante debido a que éste último requiere de recursos humanos y materiales para la monitorización materno-fetal estricta que probablemente no están disponibles en todas las regiones. No se halló evidencia para gestantes con preeclampsia y criterios de severidad con 34 a más semanas de gestación, pero el GEG consideró que debido a que la edad gestacional es mayor, los daños sobre el bebé serían menores y el balance de efectos seguiría favoreciendo el abordaje intervencionista. Por ende, se decide emitir una recomendación a favor del manejo intervencionista. Se decide además incluir una "observación" en la que se aclara que, por ser una recomendación condicional, el manejo expectante puede darse en casos muy seleccionados. **Fuerza:** Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja, se emite una recomendación condicional.	En gestantes con preeclampsia con criterios de severidad, sugerimos brindar un manejo intervencionista y finalizar el embarazo dentro de las 24 a 48 horas siguientes al diagnóstico. ***Observación:*** *Un grupo estrictamente seleccionado de mujeres con preeclampsia con criterios de severidad puede tener un manejo expectante si, a criterio médico, el estado materno-fetal lo permite y se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para el monitoreo estricto de la condición materno-fetal. El manejo intervencionista incluye la maduración fetal.* **Recomendación condicional** **Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
El GEG decidió incluir las recomendaciones de la GPC para la prevención y manejo del Parto Pretérmino de EsSalud del 2018 (73) sobre maduración fetal y neuroprotección en partos prematuros como puntos de BPC para la presente GPC.	En mujeres que tienen una edad gestacional confiable de 24^{+0} a 33^{+6} semanas, en quienes el parto pretérmino es considerado inminente (como en mujeres con preeclampsia con criterios de severidad) y no haya evidencia clínica de infección, brindar corticoides prenatales. Cuando se decida administrar corticoides prenatales, brindar un ciclo de dexametasona IM (6mg cada 12 horas hasta completar 4 dosis) o de betametasona IM (12mg cada 24 horas hasta completar 2 dosis). No se administrará una segunda dosis de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal a las mujeres que ya hayan recibido dosis de sulfato de magnesio para prevención y/o recurrencia de eclampsia.
El GEG consideró importante emitir un BPC para las gestantes con menos de 37 semanas de gestación y preeclampsia sin criterios de severidad, o hipertensión gestacional, o hipertensión crónica. En base a los consensos del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG 2019) (6) y los ensayos clínicos de HYPITAT (74, 75), el GEG considera que esta población puede beneficiarse de manejo expectante.	En gestantes con menos de 37 semanas y preeclampsia sin criterios de severidad, o hipertensión gestacional, o hipertensión crónica, la finalización del embarazo se manejará de manera expectante hasta cumplir las 37 semanas, o hasta que la gestante desarrolle preeclampsia con criterios de severidad, o hasta que exista alguna indicación adicional para la finalización del embarazo (cualquiera que ocurra primero).
El GEG consideró importante emitir un BPC para las gestantes con 37 semanas o más de gestación y preeclampsia sin criterios de severidad, o hipertensión gestacional, o hipertensión crónica. En base a los consensos del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG 2020) (6) y los ensayos clínicos de HYPITAT (74, 75), el GEG considera que esta población puede beneficiarse de manejo intervencionista.	En gestantes con 37 semanas de gestación a más, y preeclampsia sin criterios de severidad, hipertensión gestacional o hipertensión crónica, se finalizará el embarazo dentro de las 24 a 48 horas.

V°B°
L. CARRERA A.
GERENTE (e)

El GEG consideró importante emitir un BPC para la población con eclampsia y síndrome de HELLP, que, debido a lo crítico de su estado, y en concordancia con el consenso de ACOG (6), la guía de la Sociedad Polaca de Cardiología y de Ginecología y Obstetricia (76), y la guía de Nueva Zelanda (36), debe finalizarse la gestación de inmediato, independientemente de la edad gestacional.	En gestantes con eclampsia o síndrome HELLP, se finalizará la gestación independientemente de la edad gestacional.
El GEG considera importante señalar la vía de parto priorizada debe ser la vía vaginal a menos que exista alguna contraindicación para ella. No se deberá considerar a la preeclampsia, por sí sola, como justificación para una cesárea, no existe evidencia aún de que la vía de parto en gestantes con preeclampsia impacte en la madre o el bebé, la RS de Amorin 2017 (77) no encontró estudios que compararan el parto vaginal contra parto por cesárea.	La vía de parto priorizada deberá ser la vía vaginal. La preeclampsia por sí sola no es una indicación de parto por cesárea a menos que exista alguna contraindicación que comprometa a la madre y/o al feto.

V°B°
L. CARRERA A.
GERENTE (s)

Pregunta 6. En gestantes con eclampsia, ¿se debería brindar sulfato de magnesio u algún otro anticonvulsivante?

Introducción

Eclampsia es la manifestación convulsiva de la preeclampsia. La patogénesis no es totalmente conocida, aunque se propone que la hipertensión provoca una ruptura del sistema autorregulador de la circulación cerebral, lo que conduce a hiper perfusión, disfunción endotelial y edema vasogénico y / o citotóxico. Otra teoría señala que la hipertensión provoca vasoconstricción de los vasos cerebrales, hipoperfusión, isquemia localizada, disfunción endotelial y edema vasogénico y / o citotóxico (78).

Las mujeres con eclampsia tienen un mayor riesgo de desarrollar desprendimiento de placenta, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar, falla renal aguda, síndrome de HELLP, entre otras. Por ende, el uso de anticonvulsivantes en esta población es crítico (78).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
6	Gestantes con eclampsia	Sulfato de magnesio	Diazepam Fenitoína	• Mortalidad Materna • Mortalidad Perinatal • Recurrencia de Eclampsia • Ingreso a UCI o ventilación mecánica (materna o neonatal) • Efectos adversos • RCIU • Puntaje Apgar • Edad Gestacional al parto • Peso al nacer

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS **(Anexo N° 1)** y se halló que la GPC realizada por el INMP del 2017 (41) realizó una búsqueda sistemática para responder a esta pregunta PICO. Esta GPC actualizó al 2014 dos RS realizadas por el grupo Cochrane en el 2010 (79, 80).

El GEG consideró realizar una actualización de la búsqueda de RS desde el 2010, fecha de la publicación de las RS utilizadas por la GPC del INMP 2017 (41) **(Anexo N° 2)**. No se hallaron RS más actuales, por ende, el GEG consideró realizar una búsqueda de ECA **(Anexo N° 2)**, pero tampoco se halló evidencia que respondiera a esta pregunta. Se decidió usar la evidencia reportada por la GPC INMP 2017 (41) en base a dos RS de Duley 2010 (79, 80).

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Duley 2010 (Sulfato de Magnesio vs Diazepam)	10/16	Septiembre de 2010	7 ECAS	• Mortalidad materna • Recurrencia de convulsiones • Infarto

				• Síndrome HELLP • Edema Pulmonar • Depresión respiratoria • Admisión a UCI materna y neonatal • Puntaje de Apgar • Intubación en lugar de parto
Duley 2010 (Sulfato de Magnesio vs Fenitoína)	10/16	Abril de 2010	7 ECAS	• Mortalidad materna • Mortalidad perinatal • Recurrencia de convulsiones • Accidente cerebrovascular • Edema pulmonar • Depresión respiratoria • Admisión a UCI materna y neonatal • Puntaje de Apgar

Evidencia por cada desenlace – Población de mujeres con Eclampsia:

PICO 6: Sulfato de magnesio vs Diazepam:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad materna:
  - Para este desenlace se contó con la RS de Duley 2010 (80) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 7 ECAS (n=1396).
  - La población fueron mujeres con diagnóstico clínico de eclampsia antes o después del parto, embarazo múltiple o único.
  - La intervención fue el uso de Sulfato de magnesio (intravenoso o intramuscular administrado para el mantenimiento del régimen)
  - El comparador fue el uso de Diazepam.
  - El desenlace fue definido como muertes en cualquier momento hasta las 6 semanas post parto.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Mortalidad perinatal:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (80) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 4 ECAS (n=788).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - Muerte perinatal fue definida como la suma de óbitos más muertes durante la primera semana.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Recurrencia de eclampsia:

- Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
- Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 incluyó 7 ECAS (n=1390).
- La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
- El desenlace fue definido como la nueva aparición de convulsiones.
- El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Accidente cerebro vascular
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (80) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) incluyó 4 ECAS (n=1225).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como el diagnóstico de accidente cerebrovascular.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Edema pulmonar
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (80) encontrada en la GPC INMP 2017(41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) incluyó 3 ECAS (n=1013).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como la nueva como el hallazgo de fluido en los pulmones.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Admisión a UCI - madre:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 3 ECAS (n=1034).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como la admisión a Unidad de Cuidados intensivos.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Admisión a UCI - neonato:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010(80) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 3 ECAS (n=634).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como la admisión a Unidad de Cuidados intensivos.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Nacimiento Pretérmino:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (80) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 2 ECAS (n=94).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.

- El desenlace fue definido como nacimiento antes de las 37 semanas de gestación.
- El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Apgar menor a 7 a los 5 minutos
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (80) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) incluyó 3 ECAS (n=643).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como la obtención de un puntaje de Apgar a los 5 minutos menor a 7 puntos.

- Efecto adverso: Depresión respiratoria materna:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (80) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) incluyó 3 ECAS (n=1025).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como un efecto adverso: depresión respiratoria.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Efecto adverso: Necesidad de Ventilación mecánica:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (80) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 incluyó 3 ECAS (n=1025).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como un efecto adverso: depresión respiratoria.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Efecto adverso: Intubación neonatal en lugar de parto:
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (80) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (80) incluyó 2 ECAS (n=591).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como la necesidad de entubación endotraqueal en el lugar del nacimiento.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

PICO 6.2: En pacientes con Eclamosia Sulfato de magnesio vs Fenitoína:

- Mortalidad Materna
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 incluyó 3 ECAS (n=847).
  - La población fueron mujeres con diagnóstico clínico de eclampsia antes o después del parto, embarazo múltiple o único. En ellas, se comparó el uso de Sulfato de magnesio (intravenoso o intramuscular administrado para el mantenimiento del régimen) contra el fenitoína (como la

fenitoína sólo se utiliza para prevenir nuevas convulsiones, es posible que se haya utilizado otro agente -normalmente una benzodiacepina- para el control de la convulsión aguda).
- El desenlace fue definido como muertes en cualquier momento hasta las 6 semanas post parto.
- El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Mortalidad perinatal
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 2 ECAS (n=665).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - Muerte perinatal fue definida como la suma de óbitos más muertes durante la primera semana.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Recurrencia de convulsiones
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017(41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 6 ECAS (n=972).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como la nueva aparición de convulsiones.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Accidente cerebro vascular
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) incluyó 1 ECAS (n=775).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como el diagnóstico de accidente cerebrovascular.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Edema pulmonar
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) incluyó 3 ECAS (n=902).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como la nueva como el hallazgo de fluido en los pulmones.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Admisión a UCI – madre
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 incluyó 1 ECAS (n=775).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.

- El desenlace fue definido como la admisión a Unidad de Cuidados intensivos.
- El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Admisión a UCI por más de 7 días – neonato
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 1 ECAS (n=518).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como ingreso de neonata a cuidados intensivos.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Apgar menor de 7 a los 5 minutos
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) incluyó 1 ECAS (n=518).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como la obtención de un puntaje de Apgar a los 5 minutos menor a 7 puntos.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Efecto adverso: Depresión respiratoria
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) incluyó 1 ECAS (n=775).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como un efecto adverso: depresión respiratoria.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

- Efecto adverso: Necesidad de Ventilación mecánica
  - Para este desenlace se contó con dos RS de Duley 2010 (79) encontrada en la GPC INMP 2017 (41).
  - Para este desenlace, la RS Duley 2010 (79) actualizada al 2014 por la GPC de INMA 2017 (41) incluyó 2 ECAS (n=825).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como un efecto adverso: necesidad de ventilación mecánica.
  - El GEG actualizó la búsqueda de RS y ECA pero no encontró estudios nuevos.

Tablas de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Comparación: Sulfato de magnesio vs Diazepam

Autores: GPC INMP 2017 – Naysha Becerra-Chauca

Bibliografía por desenlace:

- ***Mortalidad materna:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Mortalidad Perinatal:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Recurrencia de Eclampsia:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Accidente Cerebrovascular:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Edema Pulmonar:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Admisión a UCI – madre:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Admisión a UCI neonatal:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Nacimiento Pretérmino:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Apgar menor a 7 a los 5 minutos:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Efectos adversos - Depresión respiratoria materna:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Efectos adversos - Necesidad de Ventilación mecánica materna:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Efectos adversos – Intubación neonatal en lugar de parto:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Diazepam	Sulfato de Magnesio	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	7 ECA	47/689 (6,8%)	29/707 (4,2%)	**RR 0,59** (0,38 a 0,92)	**28 menos por 1000** (5 menos a 42 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA [a,b,c]	CRÍTICO
Mortalidad perinatal	4 ECA	90/388 (23,2%)	97/400 (24,3%)	**RR 1,04** (0,81 a 1,34)	**9 más por 1000** (44 menos a 79 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [a,d,e]	CRÍTICO
Recurrencia de eclampsia	7 ECA	176/684 (25,7%)	74/706 (10,5%)	**RR 0,42** (0,33 a 0,54)	**149 menos por 1000** (118 menos a 172 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [f,g]	CRÍTICO
Accidente cerebrovascular	4 ECA	22/613 (3,59%)	13/612 (2,12%)	**RR 0,62** (0,32 a 1,18)	**14 menos por 1,000** (24 menos a 6 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [h]	CRÍTICO
Edema pulmonar	3 ECA	10/509 (1,96%)	8/504 (1,59%)	**RR 0,86** (0,35 a 2,07)	**3 menos por 1,000** (13 menos a 21 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [i]	CRÍTICO
Admisión a UCI - madre	3 ECA	84/516 (16,3%)	67/518 (12,9%)	**RR 0,80** (0,59 a 1,07)	**33 menos por 1000** (11 más a 67 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA [j,k,l,m]	CRÍTICO
Admisión a UCI neonatal	3 ECA	167/305 (54,8%)	166/329 (50,5/%)	**RR 0,92** (0,79 a 1,06)	**44 menos por 1000** (33 más a 115 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA [e,n]	CRÍTICO
Nacimiento Pre término	2 ECA	17/49 (34,7%)	12/45 (26,7%)	**RR 0,79** (0,46 a 1,38)	**73 menos por 1000** (132 más a 187 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [e,l]	IMPORTANTE
Apgar menor de 7 a los 5 minutos	3 ECA	104/313 (33,23%)	76/330 (23,03%)	**RR 0,70** (0,54 a 0,90)	**100 menos por 1,000** (153 menos a 33 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA [h,o]	IMPORTANTE

Daños:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Diazepam	Sulfato de Magnesio	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia

Depresión respiratoria materna	3 ECA	44/513 (8,58%)	38/512 (7,42%)	**RR 0,86** (0,57 a 1,30)	**12 menos por 1,000** (37 menos a 26 más)	⊕⊕◯◯ BAJA[i]	CRÍTICO
Necesidad de Ventilación mecánica	3 ECA	37/513 (7,2%)	27/512 (5,3%)	**RR 0,73** (0,45 a 1,18)	**19 menos por 1000** (13 más a 40 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA[e,g,j]	CRÍTICO
Intubación neonatal en lugar de parto	2 ECA	51/288 (17,71%)	36/303 (11,88%)	**0,67** (0,45 a 1,00)	**58 menos por 1,000** (97 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA[h]	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:

a. Cegamiento no fue posible, pero es improbable que afecte a los resultados dada la objetividad de los mismos. No se disminuyó ningún nivel.
b. Riesgo de sesgo presente en algunos estudios por pérdidas de seguimiento inexplicadas, pero los números son pequeños y es improbable que hayan sesgado los resultados. No se disminuyó ningún nivel.
c. Las tasas de los eventos son pequeñas. IC amplio, pero todo en el lado de beneficio considerable, por lo cual no se disminuyó ningún nivel. d. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta. El riesgo basal de muerte perinatal en mujeres con eclampsia en el Perú no es claro.
e. Se disminuyó un nivel por imprecisión. IC amplio incluyendo beneficios y perjuicios medibles.
f. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo. No se realizó cegamiento. Exclusión inexplicable del análisis.
g. No hay data específica basal identificada para Perú, está subregistrado.
h. Se disminuyó un nivel por imprecisión debido a que IC amplio incluye el punto de corte de 0.75.
i. IC muy amplio incluye dos puntos de corte de 0.75 y 1.25
j. IC amplio con pocos eventos
k. La falta de cegamiento puede afectar potencialmente los resultados de este desenlace
l. El riesgo de sesgo y evidencia indirecta son suficientemente severos para disminuir la calidad del estudio.
m. El riesgo basal en las tasas de admisión a la unidad de cuidados intensivos es variable por la falta de acceso a esas unidades en el Perú.
n. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta. Las tasas de admisión a UCI son variables por falta de disponibilidad de cuidados intensivos neonatales en Perú
o. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo debido a que los estudios presentaban riesgo poco claro en el cegamiento del evaluador y dado que el desenlace es una evaluación subjetiva podría incluir sesgo.

V°B°
L. CARRERA A.
GERENTE (e)

Comparación: Sulfato de magnesio vs Fenitoína

Autores: GPC INMP 2017 – Naysha Becerra-Chauca

Bibliografía por desenlace:

- ***Mortalidad materna:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Mortalidad Perinatal:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Recurrencia de Eclampsia:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Accidente Cerebrovascular:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Edema Pulmonar:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Admisión a UCI – madre:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Admisión a UCI por más de 7 días – neonato:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Apgar menor a 7 a los 5 minutos:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Efectos adversos - Depresión respiratoria materna:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)
- ***Efectos adversos - Necesidad de Ventilación mecánica materna:*** RS Duley 2010 (actualizada a 2014)

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Fenitoína	Sulfato de Magnesio	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	3 ECA	20/423 (4,73%)	10/424 (2,36%)	**RR 0,50** (0,24 a 1,05)	**24 menos por 1000** (36 menos a 2 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA[a,b]	CRÍTICO
Mortalidad perinatal	2 ECA	103/340 (30,29%)	84/325 (25,85%)	**RR 0.85** (0,67 a 1,09)	**45 menos por 1000** (100 menos a 27 más)	⊕⊕◯◯ BAJA[c,d]	CRÍTICO
Recurrencia de eclampsia	6 ECA	96/483 (19,88%)	33/489 (6,75%)	**RR 0,34** (0,24 a 0,39)	**131 menos por 1,000** (151 menos a 121 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA[e]	CRÍTICO

Accidente cerebrovascular	1 ECA	11/387 (2,84%)	6/388 (1,55%)	**RR 0,54** (0,20 a 1,46)	**13 menos por 1,000** (23 menos a 13 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [f]	CRÍTICO
Edema pulmonar	3 ECA	14/448 (3,13%)	13/454 (2,86%)	**RR 0,92** (0,45 a 1,89)	**2 menos por 1,000** (17 menos a 28 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [f]	CRÍTICO
Admisión a UCI - madre	1 ECA	97/387 (25,06%)	65/388 (16,75%)	**RR 0,67** (0,50 a 0,89)	**83 menos por 1000** (125 menos a 28 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [g]	CRÍTICO
Admisión a UCI por más de 7 días – neonato	1 ECA	113/259 (43,63%)	82/259 (31,66%)	**RR 0,73** (0,58 a 0,91)	**78 menos por 1,000** (111 menos a 23 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [h]	CRÍTICO
Apgar menor de 7 a los 5 minutos	1 ECA	29/259 (11,2%)	25/259 (9,65%)	**RR 0,86** (0,52 a 1,43)	**16 menos por 1,000** (54 menos a 48 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [f,i]	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (*outcomes*)	**Número y Tipo de estudios**	**Fenitoína**	**Sulfato de Magnesio**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Importancia**
Depresión respiratoria materna	1 ECA	45/387 (11,63%)	32/388 (8,25%)	**RR 0,71** (0,46 a 1,09)	**34 menos por 1,000** (63 menos a 10 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [j]	CRÍTICO
Necesidad de Ventilación mecánica	2 ECA	87/412 (21,12%)	59/413 (14,29%)	**RR 0,68** (0,50 a 0,91)	**68 menos por 1,000** (106 menos a 19 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [h]	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:
a. IC amplio con pocos eventos
b. Cegamiento no fue posible, pero es improbable que afecte los resultados dada la objetividad del mismo
c. El riesgo basal para muerte perinatal en mujeres con eclampsia en e Perú no es registrado, registrándose la consecuencia, siendo la primera causa, la prematuridad.
d. IC amplio incluyendo beneficios y perjuicios medibles.
e. Cegamiento no fue hecho. Exclusión inexplicable en el análisis
f. IC amplio pasa los puntos de corte de 0.75 y 1.25
g. Riesgo basal basado en los datos reportados para el ingreso a cuidados intensivos neonatales en Perú es variable, dependiendo de la disponibilidad de las camas.
h. Se decidió disminuir un nivel por imprecisión debido a que el IC amplio pasa el punto de corte de 0.75.
i. Se decidió disminuir un nivel por riesgo de sesgo debido a que los evaluadores no estuvieron cegados y es un desenlace que involucra una evaluación subjetiva
j. Se disminuyó un nivel por imprecisión debido q que IC amplio con resultados contradictorios.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 6: En gestantes con eclampsia, ¿se debería brindar sulfato de magnesio u algún otro anticonvulsivante?	
Población:	Gestantes con eclampsia
Intervención y comparador:	Sulfato de magnesio vs diazepam Sulfato de magnesio vs fenitoína
Desenlaces principales:	i. Mortalidad Materna ii. Mortalidad Perinatal iii. Eclampsia iv. Ingreso a UCI o ventilación mecánica (materna o neonatal) v. Efectos adversos vi. Puntaje Apgar vii. Edad Gestacional al parto viii. Peso al nacer
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs diazepam oTrivial o Pequeño oModerado • Grande o Varía o Se desconoce	**Sulfato de Magnesio vs diazepam**	**Sulfato de Magnesio vs diazepam** La evidencia señala que el uso de Sulfato de Magnesio en pacientes con eclampsia disminuye la probabilidad de muerte materna, de recurrencia de eclampsia y de que los RN tengan un puntaje de Apgar menor de 7 a los 5 minutos, en comparación con el diazepam. En base a los valores absolutos el GEG considera que los beneficios del sulfato de magnesio en comparación con el diazepam son grandes.

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
Mortalidad materna	7 ECA	**RR 0,59** (0,38 a 0,92)	**28 menos por 1000** (5 menos a 42 menos)
Mortalidad perinatal	4 ECA	**RR 1,04** (0,81 a 1,34)	**9 más por 1000** (44 menos a 79 más)
Recurrencia de eclampsia	7 ECA	**RR 0,42** (0,33 0,54)	**149 menos por 1000** (118 menos a 172 menos)
Accidente cerebrovascular	4 ECA	**RR 0,62** (0,32 a 1,18)	**14 menos por 1,000** (24 menos a 6 más)
Edema pulmonar	3 ECA	**RR 0,86** (0,35 a 2,07)	**3 menos por 1,000** (13 menos a 21 más)
Admisión a UCI - madre	3 ECA	**RR 0,80** (0,59 a 1,07)	**33 menos por 1000** (11 más a 67 menos)
Admisión a UCI neonatal	3 ECA	**RR 0,92** (0,79 a 1,06)	**44 menos por 1000** (33 más a 115 menos)
Nacimiento Pre término	2 ECA	**RR 0,79** (0,46 a 1,38)	**73 menos por 1000** (132 más a 187 menos)
Apgar menor de 7 a los 5 minutos	3 ECA	**RR 0,70** (0,54 a 0,90)	**100 menos por 1,000** (153 menos a 33 menos)

Sulfato de Magnesio vs fenitoína

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
Mortalidad materna	3 ECA	**RR 0,50** (0,24 a 1,05)	**24 menos por 1000** (36 menos a 2 más)
Mortalidad perinatal	2 ECA	**RR 0,85** (0,67 a 1,09)	**45 menos por 1000** (100 menos a 27 más)
Recurrencia de eclampsia	6 ECA	**RR 0,34** (0,24 a 0,39)	**131 menos por 1,000** (151 menos a 121 menos)
Accidente cerebrovascular	1 ECA	**RR 0,54** (0,20 a 1,46)	**13 menos por 1,000** (23 menos a 13 más)
Edema pulmonar	3 ECA	**RR 0,92** (0,45 a 1,89)	**2 menos por 1,000** (17 menos a 28 más)
Admisión a UCI - madre	1 ECA	**RR 0,67** (0,50 a 0,89)	**83 menos por 1000** (125 menos a 28 menos)
Admisión a UCI por más de 7 días – neonato	1 ECA	**RR 0,73** (0,58 a 0,91)	**78 menos por 1,000** (111 menos a 23 menos)
Apgar menor de 7 a los 5 minutos	1 ECA	**RR 0,86** (0,52 a 1,43)	**16 menos por 1,000** (54 menos a 48 más)

Sulfato de Magnesio vs fenitoína

oTrivial
o Pequeño
oModerado
• Grande
o Varía
o Se desconoce

Sulfato de Magnesio vs fenitoína
La evidencia señala que el uso de Sulfato de Magnesio en pacientes con eclampsia disminuye la probabilidad de recurrencia de eclampsia, de admisión de la madre a UCI, y de admisión del neonato a UCI por más de 7 días, en comparación con la fenitoína. En base a los valores absolutos el GEG considera que los beneficios del sulfato de magnesio en comparación con la fenitoína son grandes.

Daños:

V°B°
L. CARRERA A.
GERENTE (s)
FONASA

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs diazepam ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	**Sulfato de Magnesio vs diazepam** **Sulfato de Magnesio vs fenitoína**	**Sulfato de Magnesio vs diazepam** En base a la evidencia, el uso de Sulfato de Magnesio presenta una similar probabilidad de efectos adversos que el uso de Diazepam. Por ende, el GEG considero que los efectos adversos del sulfato de magnesio en comparación con el diazepam serían triviales.
Sulfato de Magnesio vs fenitoína ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs fenitoína** En base a la evidencia, el uso de Sulfato de Magnesio presenta una menor probabilidad de eventos adversos que el uso de Fenitoína. Por ende, el GEG considero que los efectos adversos del sulfato de magnesio en comparación con la fenitoína serían triviales.

Sulfato de Magnesio vs diazepam

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
Depresión respiratoria materna	3 ECA	**RR 0,86** (0,57 a 1,30)	**12 menos por 1,000** (37 menos a 26 más)
Necesidad de Ventilación mecánica	3 ECA	**RR 0.73** (0.45 a 1.18)	**19 menos por 1000** (13 más a 40 menos)
Intubación neonatal en lugar de parto	2 ECA	**0.67** (0.45 a 1.00)	**58 menos por 1,000** (97 menos a 0 menos)

Sulfato de Magnesio vs fenitoína

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
Depresión respiratoria materna	1 ECA	**RR 0.71** (0.46 a 1.09)	**34 menos por 1,000** (63 menos a 10 más)
Necesidad de Ventilación mecánica	2 ECA	**RR 0.68** (0.50 a 0.91)	**68 menos por 1,000** (106 menos a 19 menos)

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs diazepam ○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	**Sulfato de Magnesio vs diazepam**	**Sulfato de Magnesio vs diazepam** Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (baja).
Sulfato de Magnesio vs fenitoína ○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios		**Sulfato de Magnesio vs fenitoína** Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (baja).

Desenlaces (*outcomes*)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	⨁⨁⨁⨁ ALTA [a,b,c]	CRÍTICO
Mortalidad perinatal	⨁⨁◯◯ BAJA [a,d,e]	CRÍTICO
Recurrencia de eclampsia	⨁⨁⨁◯ MODERADA [f,g]	CRÍTICO
Accidente cerebrovascular	⨁⨁⨁◯ MODERADA [h]	CRÍTICO
Edema pulmonar	⨁⨁◯◯ BAJA [i]	CRÍTICO
Admisión a UCI - madre	⨁⨁◯◯ BAJA [j,k,l,m]	CRÍTICO
Admisión a UCI neonatal	⨁⨁◯◯ BAJA [e,n]	CRÍTICO
Nacimiento Pre término	⨁⨁⨁◯ MODERADA [e,i]	IMPORTANTE
Apgar menor de 7 a los 5 minutos	⨁⨁◯◯ BAJA [h,o]	IMPORTANTE
Depresión respiratoria materna	⨁⨁◯◯ BAJA [i]	CRÍTICO
Necesidad de Ventilación mecánica	⨁⨁◯◯ BAJA [e,g,i]	CRÍTICO

Intubación neonatal en lugar de parto	⊕⊕⊕◯ MODERADA[h]	CRÍTICO

Sulfato de Magnesio vs fenitoína

Desenlaces (*outcomes*)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	⊕⊕⊕◯ MODERADA[a,b]	CRÍTICO
Mortalidad perinatal	⊕⊕◯◯ BAJA[c,d]	CRÍTICO
Recurrencia de eclampsia	⊕⊕⊕◯ MODERADA[e]	CRÍTICO
Accidente cerebrovascular	⊕⊕◯◯ BAJA[f]	CRÍTICO
Edema pulmonar	⊕⊕◯◯ BAJA[f]	CRÍTICO
Admisión a UCI - madre	⊕⊕⊕◯ MODERADA[g]	CRÍTICO
Admisión a UCI por más de 7 días – neonato	⊕⊕⊕◯ MODERADA[h]	CRÍTICO
Apgar menor de 7 a los 5 minutos	⊕◯◯◯ MUY BAJA[f,i]	IMPORTANTE
Depresión respiratoria materna	⊕⊕◯◯ BAJA[j]	CRÍTICO
Necesidad de Ventilación mecánica	⊕⊕⊕◯ MODERADA[h]	CRÍTICO

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs diazepam o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí		**Sulfato de Magnesio vs diazepam** El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes, por ende, el GEG considera que sí se han considerado todos los desenlaces importantes para los pacientes. **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes, por ende, el GEG considera que sí se han considerado todos los desenlaces importantes para los pacientes.

Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?
(tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

Sulfato de Magnesio vs diazepam o Favorece al comparador o Probablemente favorece al comparador o No favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención • Favorece a la intervención o Varía o Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** o Favorece al comparador o Probablemente favorece al comparador o No favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención • Favorece a la intervención o Varía o Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs diazepam** Al hacer un balance entre los beneficios y daños el GEG concluye que la evidencia favorece al sulfato de magnesio en comparación del diazepam. **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** Al hacer un balance entre los beneficios y daños el GEG concluye que la evidencia favorece al sulfato de magnesio en comparación la fenitoína.

Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs diazepam o Costos extensos • Costos moderados o Costos y ahorros insignificantes o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** o Costos extensos o Costos moderados o Costos y ahorros insignificantes • Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce	**Gastos de la intervención frente al comparador (diazepam):** Sulfato de Magnesio: en promedio 40 g por paciente - Sulfato de Magnesio 20% (2gr/10ml) AMP = 0.37 soles - En un tratamiento = 0.37 x 20 = 7.4 soles Diazepam: en promedio 80 mg por paciente - Diazepan 10mg/2ml AMP = 0.3 soles - En un tratamiento = 0.3 x 8 = 2.4 **Gastos de la intervención frente al comparador (fenitoína)** Sulfato de Magnesio: en promedio 40 g por paciente - Sulfato de Magnesio 20% (2g/10ml) AMP = 0.37 soles - En un tratamiento = 0.37 x 20 = 7.4 soles Fenitoína: en promedio 1800 mg por paciente - Fenitoína 100mg/2ml AMP = 0.8 soles - En un tratamiento = 0.8 x 18 = 14.4 Fuente: - Observatorio de DIGEMID	**Sulfato de Magnesio vs diazepam** Tomando en cuenta la información de costos, el GEG considera que el uso de sulfato de magnesio sería más costoso que el uso de diazepam. El GEG considera que los costos serían moderados. **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** Tomando en cuenta la información de costos, el GEG considera que el uso de sulfato de magnesio representaría ahorros moderados en comparación con el uso de fenitoína.

Equidad:
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador?
(Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Sulfato de Magnesio vs diazepam o Reducido o Probablemente reducido o Probablemente no tenga impacto o Probablemente incremente la equidad • Incrementa la equidad		**Sulfato de Magnesio vs diazepam** Debido a que el uso de sulfato de magnesio ha demostrado ser más efectivo que el diazepam, su uso aumentaría la equidad en comparación con el comparador, debido a que tendría mayores probabilidades de prevenir desenlaces indeseados.

o Varía o Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** o Reducido o Probablemente reducido o Probablemente no tenga impacto o Probablemente incremente la equidad • Incrementa la equidad o Varía o Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs fenitoína** Debido a que el uso de sulfato de magnesio ha demostrado ser más efectivo que la fenitoína, su uso aumentaría la equidad en comparación con el comparador, debido a que tendría mayores probabilidades de prevenir desenlaces indeseados.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
Sulfato de Magnesio vs diazepam o No oProbablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** o No oProbablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs diazepam** El GEG considera que personal de salud y las pacientes aceptarían el uso de del sulfato de magnesio en comparación con el diazepam debido a su mejor eficacia. **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** El GEG considera que personal de salud y las pacientes aceptarían el uso de del sulfato de magnesio en comparación con la fenitoína debido a su mejor eficacia.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
Sulfato de Magnesio vs diazepam o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce		**Sulfato de Magnesio vs diazepam** Debido a que ambas intervenciones implican el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular, la intervención sí sería factible. **Sulfato de Magnesio vs fenitoína** Debido a que ambas intervenciones implican el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular, la intervención sí sería factible.

Resumen de los juicios:

Sulfato de Magnesio vs diazepam

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la Intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor de la intervención**	No emitir recomendación	

V°B°
L. CABRERA A.
GERENTE (e)

Sulfato de Magnesio vs fenitoína

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
	En gestantes con eclampsia recomendamos
Dirección: Debido a que se consideró que los beneficios de dar Sulfato de Magnesio en gestantes con eclampsia son superiores en comparación con dar Diazepam, el GEG consideró emitir una recomendación a favor de su uso. **Fuerza:** A pesar de que la evidencia es de baja certeza, el GEG consideró que el uso de Sulfato de Magnesio tiene beneficios grandes, es una intervención muy aceptada y bastante factible, y que aumentaría la equidad, por ende, el GEG emitió una recomendación fuerte.	• Dar sulfato de magnesio en lugar de diazepam **Recomendación fuerte a favor.** **Certeza de la evidencia: Baja** (⊕⊕⊖⊖)
Dirección: Debido a que se consideró que los beneficios de dar Sulfato de Magnesio en gestantes con eclampsia son superiores en comparación con dar Fenitoína, el GEG consideró emitir una recomendación a favor de su uso. **Fuerza:** A pesar de que la evidencia es de baja certeza, el GEG consideró que el uso de Sulfato de Magnesio tiene beneficios grandes, menos efectos adversos, y es menos costosa que el uso de fenitoína, por ende, el GEG consideró emitir una recomendación fuerte.	• Dar sulfato de magnesio en lugar de fenitoína. **Recomendación fuerte a favor.** **Certeza de la evidencia: Baja** (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
El GEG tomó en cuenta la posible falta de acceso a medicamentos en algunos contextos, por ende, señala que en el caso en el que no se disponga de sulfato de magnesio, el uso de diazepam podría ser usado en pacientes con eclampsia. Así mismo, en el caso no se disponga ni de sulfato de magnesio ni de diazepam, se puede usar fenitoína en mujeres con eclampsia.	En gestantes con eclampsia, el uso de diazepam o fenitoína será considerado solo en caso no se tenga disponible el sulfato de magnesio.
No existe un consenso establecido de la dosis de sulfato de magnesio para pacientes con eclampsia, existen varios protocolos sobre la vía y dosis de administración (53). El GEG consideró las recomendaciones de dosis de otras GPC internacionales (36, 43, 44, 81), la práctica usual en nuestro contexto, y posibles escenarios en los que no haya disponibilidad de vía intravenosa y decidió emitir un BPC señalando la dosis por ambas vías (intravenosa e intramuscular) en cuanto a la vía y dosis de sulfato de magnesio a usar en pacientes con eclampsia.	En gestantes con eclampsia, el sulfato de magnesio será administrado de la siguiente manera: - Dosis de ataque: 4 g IV durante 20 minutos. - Dosis de mantenimiento: 1 g IV por hora durante al menos 24 horas después de iniciada la infusión - Dosis máxima: 40 g en 24 horas
El GEG consideró importante señalar que en el caso ocurra otro episodio convulsivo durante la preparación de la dosis de sulfato de magnesio, se podrá usar la vía intramuscular o como segunda línea se podrá usar diazepam para detener el estado convulsivo (43). Debido al potencial daño del diazepam sobre la madre y el feto (82), este debe ser administrado solo en lugares con la capacidad y recursos suficientes para manejar cualquier efecto adverso que se presente.	Si la gestante tiene otro episodio de eclampsia durante la preparación del sulfato de magnesio, se podrá administrar diazepam 5-10 mg IV a una velocidad de 2-5 mg/minuto. Luego se continuará con la dosis de mantenimiento del sulfato de magnesio. La administración de diazepam deberá ser realizada en ambientes donde se garantice el monitoreo hemodinámico estricto y la atención de posibles efectos adversos graves.
El GEG también consideró importante señalar la dosis de sulfato de magnesio en base a la GPC de Queensland (43) en caso se produjera otro episodio de preeclampsia durante la dosis de mantenimiento.	Si la gestante tiene otro episodio de eclampsia durante la administración de la dosis de mantenimiento de sulfato de magnesio, se administrará sulfato de magnesio 2 g IV durante cinco minutos. Esta dosis puede repetirse después de dos minutos.
Sulfato de magnesio es un fármaco relativamente seguro, sin embargo, el aumento de la concentración en plasma	Durante la administración de sulfato de magnesio se deberá monitorizar:

V°B° L. CARRERA A. GERENTE (e) ESSALUD

puede ocasionar toxicidad (54), por ende, el GEG considera que se debe mantener un monitoreo continuo de las gestantes que reciben sulfato de magnesio.	- La presión arterial y el pulso cada 5 minutos hasta que vuelvan a su estado basal, y luego cada 30 minutos. - La frecuencia respiratoria y los reflejos patelares cada hora - La temperatura cada hora - Latidos cardíacos fetales - Balance hídrico estricto
En términos generales, la incidencia de toxicidad por el uso de sulfato de magnesio es poco común, en especial en mujeres con buena función renal; sin embargo, se debe monitorizar la aparición de signos de toxicidad para detener la infusión y administrar antídoto. La ausencia de reflejos patelares se evidencia cuando la concentración de sulfato de magnesio en plasma es de 3.5 a 5 mmol/L, la parálisis respiratoria ocurre cuando la concentración es de 5 a 6.5 mmol/L, la oliguria puede indicar deterioro de la función renal y causar toxicidad por magnesio. (54). El GEG decide emitir un punto de BPC sobre los signos a monitorear y la dosis del antídoto en base a la GPC de Queensland (43).	En caso de intoxicación por sulfato de magnesio, se administrará gluconato de calcio al 10%/10 ml brindar de 15 a 30 ml IV en bolo por 5 minutos. Los signos de intoxicación son: - Reflejos tendinosos profundos ausentes - Frecuencia respiratoria menor a 12/min. Tomar en cuenta que la pérdida de reflejo patelar suele aparecer con concentración plasmática de magnesio de 3.5 a 5 mmol/L (9–12 mg/dL), la parálisis respiratoria con 6 a 7 mmol/L (15–17 mg/dL), alteraciones cardíacas desde 7.5 mmol/L.

V°B°

Pregunta 7. En gestantes con síndrome HELLP, ¿se debería brindar corticoides para el manejo del síndrome HELLP?

Introducción

Los corticoides se han planteado como parte del manejo del síndrome HELLP tanto antes como posterior al parto, debido a que se postulaba que estos actuaban en la reducción de la adhesión plaquetaria, de la eliminación de plaquetas del bazo y que presentaban un efecto endotelial directo, que consecuentemente conllevaba a un aumento en la activación plaquetaria en el síndrome de HELLP (83-85). Sin embargo; existen controversias sobre su uso (86).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparación	Desenlaces
7	Gestantes con síndrome HELLP	Corticoides	Placebo No tratamiento	• Morbilidad • Mortalidad materna • Mortalidad perinatal • Efectos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). En este caso, se encontró únicamente la RS de Woudstra 2010 (83) para responder a nuestra pregunta, la cual fue seleccionada tomando en cuenta que incluye los desenlaces priorizados, y presenta una calidad metodológica alta según la herramienta AMSTAR-2. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Woudstra 2010	14/15	Hasta junio 2010	5 ECA	• Muerte materna • Muerte materna o morbilidad severa • Muerte perinatal/infantil

Evidencia por cada desenlace:

PICO 7: Corticoesteroide vs placebo o ningún tratamiento:

- Muerte materna
  - Para la muerte materna, la RS de Woundstra 2010 (83) incluyó cinco ECA (n=91).
  - La población fueron las mujeres con síndrome HELLP, determinado clínicamente o basado en marcadores bioquímicos.
  - La intervención fue el uso de corticoides.
  - El comparador fue el placebo o ningún tratamiento
  - El GEG consideró no actualizar la RS de Woundstra 2010 debido a que no se conoce estudios que pudieran cambiar la dirección de los resultados.

- Muerte materna o morbilidad severa
  - Para este desenlace, la RS de Woundstra 2010 incluyó únicamente un ECA (n=21).
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace de morbilidad materna grave fue definido como la presencia de cualquieras de las siguientes complicaciones: hematoma hepático, rotura o insuficiencia hepática persistente; edema pulmonar; insuficiencia renal; desprendimiento de placenta; eclampsia; o accidente cerebrovascular.
  - No se consideró actualizar la RS de Woundstra 2010 debido a que no se conoce estudios que pudieran cambiar la dirección de los resultados.

- Muerte perinatal/infantil
  - Para este desenlace, la RS de Woundstra 2010 incluyó únicamente un ECA (n=43), el cual evaluaba el efecto del tratamiento cuando la indicación se dio previo al parto.
  - La población, intervención y comparador fueron previamente descritos.
  - El desenlace fue definido como la muerte en el útero a las 20 semanas de gestación o después, incluyendo a las muertes en la primera semana de vida y en los primeros 28 días después del nacimiento.
  - No se consideró actualizar la RS de Woundstra 2010 debido a que no se conoce estudios que pudieran cambiar la dirección de los resultados.

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: Gestantes con síndrome HELLP
Intervención: corticoides
Intervención: placebo o ningún tratamiento
Autores: Wendy Nieto-Gutierrez
Bibliografía por desenlace:
- ***Muerte materna***: RS de Woundstra 2010
- ***Muerte materna o morbilidad severa:*** RS de Woundstra 2010
- ***Muerte perinatal/infantil***: RS de Woundstra 2010
- ***Muerte perinatal/infantil o morbilidad severa***: RS de Woundstra 2010

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Corticoide	Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	5 ECA	5/184 (2,7%)	5/178 (2,8%)	RR 0,95 (0,19 a 1,51)	1 menos por 1000 (23 menos a 14 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [a,c]	CRÍTICO
Muerte materna o morbilidad severa	1 ECA	1/15 (6,7%)	4/16 (25,0%)	RR 0,27 (0,03 a 2,12)	183 menos por 1000 (243 menos a 280 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [c,d]	CRÍTICO
Muerte perinatal/infantil	2 ECA	4/28 (14,3%)	7/30 (23,3%)	RR 0,64 (0,21 a 1,97)	84 menos por 1000 (184 menos a 226 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,c,d]	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones de riesgo de sesgo:
c. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo de los estudios incluidos
d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos
e. Se disminuyó un nivel de evidencia por la amplitud de los intervalos de confianza y porque cruza valores de imprecisión
f. Se disminuyó un nivel de evidencia por que los estudios incluidos incluyeron tamaños de muestra pequeños

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 7: En gestantes con síndrome HELLP, ¿se debería brindar corticoides para el manejo del síndrome HELLP?	
Población:	Población adulta
Intervención y comparador:	Corticoides / placebo
Desenlaces principales:	• Muerte materna • Muerte materna o morbilidad severa • Muerte perinatal/infantil
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
• Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	ver tabla	No se observó un beneficio en el uso de corticoides comparado con el placebo para ninguno de los desenlaces abordados.

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
Mortalidad materna	5 ECA	**RR 0,95** (0,19 a 1,51)	**1 menos por 1000** (23 menos a 14 más)
Muerte materna o morbilidad severa	1 ECA	**RR 0,27** (0,03 a 2,12)	**183 menos por 1000** (243 menos a 280 más)
Muerte perinatal/infantil	2 ECA	**RR 0,64** (0,21 a 1,97)	**84 menos por 1000** (184 menos a 226 más)

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía • Se desconoce		No se contó con la evaluación de desenlaces de daño de la intervención en la población de mujeres embarazadas con síndrome HELLP.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
• Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	ver tabla	Se consideró una certeza de la evidencia global muy baja.

Desenlaces (*outcomes*)	Certeza	Importancia
Mortalidad materna	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Muerte materna o morbilidad severa	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Muerte perinatal/infantil	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
• No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí		El GEG consideró que no se abordaron todos los desenlaces importantes para los pacientes debido a que no se exploró los eventos adversos de los corticoides en esta población.

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
• Favorece al comparador o Probablemente favorece al comparador o No favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención o Favorece a la intervención o Varía o Se desconoce		Debido a que no se observó ningún beneficio del uso de corticoides y se desconocen los daños del mismo, el GEG consideró que en el balance de los efectos se favorece al comparador, es decir a no dar el tratamiento.
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
o Costos extensos • Costos moderados o Costos y ahorros insignificantes o Ahorros moderados o Ahorros extensos o Varía o Se desconoce	Dexametasona (dosis 4 mg/mL): • Precio unitario: S/. 2.0 • Dosis inicial (12 mg EV cada 12 horas): S/. 12.0 Fuente: - Observatorio DIGEMID	Tomando en cuenta un escenario con el mayor costo de dexametasona, el GEG consideró que los corticoides tendrían costos mayores que el comparador tomando en cuenta que no se han observado beneficios y que podrían llevar a efectos adversos que compliquen el estado de la paciente, y consecuentemente incrementen los costos en salud.
Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
• Reducido o Probablemente reducido o Probablemente no tenga impacto o Probablemente incremente la equidad o Incrementa la equidad o Varía o Se desconoce		Se consideró que el uso no justificado de los corticoides en esta población podría llevar a un desabastecimiento de dicho medicamento, y consecuentemente vulnerar el acceso a pacientes que sí lo ameriten, como es el caso de maduración fetal, etc.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
• No o Probablemente no o Probablemente sí o Sí o Varía o Se desconoce		El GEG consideró que el uso de los corticoides para el tratamiento de síndrome HELLP no sería aceptado por los profesionales de la salud, tomando en cuenta que no se encuentra recomendado en ninguna guía internacional actual. Así como, los pacientes no aceptarían dicho tratamiento, por los posibles efectos adversos que podrían traer consigo.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
o No o Probablemente no o Probablemente sí • Sí o Varía o Se desconoce		Se consideró que la implementación de la intervención sería factible pues es un medicamento disponible en el Seguro Social y a nivel nacional.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Tomando en cuenta que no se observaron beneficios en el uso de los corticoides comparado con el placebo, y que estos podrían generar mayores costos, se decidió establecer una recomendación en contra de la intervención. **Fuerza:** Debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja se decidió establecer una fuerza condicional a la recomendación.	En gestantes con síndrome HELLP, sugerimos no brindar corticoesteroides para el manejo específico del síndrome HELLP. **Recomendación condicional en contra** **Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
El GEG consideró especificar que, debido a la heterogeneidad de las presentaciones del síndrome HELLP, el manejo debe realizarse de manera individualizada.	El manejo del síndrome HELLP se realizará de manera individualizada de acuerdo al criterio del equipo médico interdisciplinario.

L. CARRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

Pregunta 8. En el post parto de pacientes que han tenido preeclampsia, ¿cómo se debería realizar el monitoreo?

Introducción

Se plantea que las mujeres que han sufrido de preeclampsia presentan un incremento en el riesgo de enfermedades como hipertensión crónica, enfermedad renal, etc (87). Es así que diferentes consensos recomiendan estrategias variadas basadas en su contexto (88).

Si bien algunas GPC han planteado directrices (89) para continuar el monitoreo en el post parto y con ello evitar el desarrollo de enfermedades críticas, es incierto qué estrategias de monitoreo se deben implementar, y qué deben incluir: el tiempo de monitoreo, los síntomas prioritarios que evaluar, etc.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparación	Desenlaces
8	Pacientes postparto que han tenido preeclampsia	Estrategias de monitoreo	No monitoreo	• Morbilidad • Mortalidad materna • Mortalidad perinatal • Calidad de vida

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Sin embargo, al no encontrarse alguna RS que incluyera los componentes de nuestra pregunta PICO se decidió realizar puntos de buena práctica clínica para responder la pregunta clínica.

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
Estudios han identificado que las mujeres que han sido diagnosticadas con preeclampsia pueden presentar hipertensión y proteinuria posterior al parto, que inclusive puede persistir hasta años posteriores, y que se encuentra íntimamente relacionado con la severidad de la preeclampsia (90), ameritando un monitoreo posterior al parto. Así mismo, una revisión sistemática cualitativa reporta una buena percepción por parte de las pacientes cuando se implementa un monitoreo postnatal (91). Por este motivo, es necesario la identificación de dichos signos para la derivación a otros servicios, como cardiología y nefrología, con el objetivo de	En mujeres que han tenido preeclampsia, se debe indicar por lo menos dos controles durante el primer mes posterior al parto con el médico gineco-obstetra para el monitoreo de la presión arterial de la paciente, indicación de la evaluación de proteinuria, y consideración de interconsulta a otros servicios especializados (cardiología, nefrología etc.)

implementar intervenciones para el diagnóstico precoz de complicaciones a largo plazo.	
Se ha reportado que el riesgo de enfermedades crónicas incrementa posterior a la presentación de preeclampsia. Se reporta un incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares (1,5 a 3 veces más), mortalidad cardiovascular (2 veces más), enfermedad cerebrovascular (2 a 3 veces más), hipertensión crónica (2 a 3 veces más) (89), enfermedad renal (2 o 3 veces más) (92), etc. Por este motivo el GEG consideró necesario brindar dicha información a la paciente con el fin de concientizarlas sobre sus posibles complicaciones. Así mismo, tomando en cuenta el incremento del riesgo de enfermedades crónicas en estas pacientes, es prioritario realizar cambios en los estilos de vida para mantener un peso corporal adecuado, para prevenir riesgos adicionales para enfermedades crónicas como las cardiovasculares (93).	Durante las consultas postnatales de las mujeres que han tenido preeclampsia, se les debe brindar educación sobre el aumento de riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y renales crónicas, así como brindar recomendaciones para cambios de estilos de vida con el fin de reducir su riesgo de enfermedades cardiovasculares, en especial mantener un índice de masa corporal dentro del rango saludable antes de su próximo embarazo (18,5-24,9 kg/m2).
En pacientes con preeclampsia usualmente la proteinuria y la hipertensión se resuelve antes de las cuatro semanas posterior al parto (94). Sin embargo, estudios de cohorte han identificado que posterior al parto, las mujeres con preeclampsia pueden presentar proteinuria e hipertensión persistente hasta en el 39% (90, 95, 96) y 42% (97) de los casos, respectivamente. Siendo necesario su evaluación continua con el objetivo de evitar complicaciones crónicas (96) ameritando una evaluación especializada.	De no presentar proteinuria ni hipertensión en la revisión postnatal en ninguno de los dos controles durante el primer mes posterior al parto, no es necesario realizar un seguimiento adicional por el médico gineco-obstetra. Sin embargo, de identificar proteinuria o hipertensión arterial durante el primero o segundo control posterior al parto, se debe realizar interconsulta a la especialidad de nefrología y cardiología, respectivamente, para la evaluación y el monitoreo de la paciente.
Se ha reportado que el presentar preeclampsia en el embarazo previo conlleva a una mayor probabilidad de presentar otro episodio de preeclampsia en futuros embarazos, hasta aproximadamente el 16% de las mujeres (1 de cada 6 mujeres (43, 89). Por este motivo, el GEG consideró que brindar dicha información a la paciente puede ayudarla a concientizar sobre las complicaciones de la enfermedad y la necesidad de prevención de factores de riesgo en futuros embarazos. Así mismo, tomando en cuenta dichos riesgos, es necesario brindar consejería de anticoncepción considerando los riesgos individuales de la paciente, así como se indica en los lineamiento del Seguro Social de EsSalud (98).	Las mujeres que han tenido preeclampsia deberán recibir una atención preconcepcional integral y multidisciplinaria donde se evalúe el estado nutricional, los hábitos nocivos, el estado de inmunización, entre otros. Así mismo, se les debe informar de la probabilidad de un próximo episodio de preeclampsia en un embarazo posterior (1 de cada 6 mujeres). Adicionalmente, brindar consejería en planificación familiar, comunicando que, si el riesgo de desarrollar un nuevo caso de enfermedad hipertensiva severa es alto (en mujeres que tuvieron preeclampsia antes de las 28 semanas [55% de recurrencia]), se debería considerar la anticoncepción quirúrgica definitiva.

L. CARRERA A.
GERENTE (e)

VI. Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Se priorizó la implementación y evaluación de una de las recomendaciones emitidas para evaluar la adherencia a la presente GPC. Para decidir cuáles serían dicha recomendaciones trazadoras, el GEG tomó en cuenta el impacto clínico en el paciente, el impacto en el proceso de atención, los costos de implementación, y el tipo de recomendación emitida. La metodología y resultados a detalle se pueden leer en el Anexo N°5. Finalmente, el GEG seleccionó la siguiente recomendación trazadora:

Recomendaciones y/o BPC trazadoras
En gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia, recomendamos brindar ácido acetilsalicílico a una dosis de entre 100 a 150 mg desde las 12 a 16 semanas de gestación. **Recomendación fuerte a favor** **Moderada (⊕⊕⊕⊖)**
En gestantes con preeclampsia y criterios de severidad recomendamos: *Dar sulfato de magnesio. **Recomendación fuerte a favor** **Moderada (⊕⊕⊕⊖)** * Dar sulfato de magnesio en lugar de diazepam. **Recomendación fuerte a favor** **Muy baja (⊕⊖⊖⊖)** * Dar sulfato de magnesio en lugar de fenitoína. **Recomendación fuerte a favor.** **Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**
En gestantes con hipertensión severa, sugerimos brindar labetalol como terapia antihipertensiva alternativa al nifedipino. **Recomendación condicional a favor** **Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**
En mujeres que tienen una edad gestacional confiable de 24+0 a 33+6 semanas, en quienes el Parto Pretérmino es considerado inminente (como en mujeres con preeclampsia y criterios de severidad) y no haya evidencia clínica de infección, brindar corticoides prenatales. Cuando se decida administrar corticoides prenatales, brindar un ciclo de dexametasona IM (6mg cada 12 horas hasta completar 4 dosis) o de betametasona IM (12mg cada 24 horas hasta completar 2 dosis). No se administrará una segunda dosis de sulfato de magnesio para neuroprotección fetal a las mujeres que ya hayan recibido dosis de sulfato de magnesio para prevención y/o recurrencia de eclampsia. **Punto de Buena Práctica Clínica**
En gestantes con eclampsia o síndrome HELLP, se finalizará la gestación independientemente de la edad gestacional. **Punto de Buena Práctica Clínica**
En gestantes con eclampsia recomendamos

L. CABRERA A.
GERENTE (e)

* Dar sulfato de magnesio en lugar de diazepam. **Recomendación fuerte a favor** **Baja (⊕⊕⊖⊖)** * Dar sulfato de magnesio en lugar de fenitoína. **Recomendación fuerte a favor.** **Baja (⊕⊕⊖⊖)**

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VIII. Referencias

1. Urquiza JPN, Ávila MTS, Garza LAM, Nava VMS. Enfermedad hipertensiva del embarazo. Medicina Crítica. 2010;24(4):190-5.
2. 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. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2019;145:1-33.
3. Sánchez SE. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia: update. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2014;60(4):309-20.
4. Seguro Social de Salud EsSalud. EsSalud: 8% de aseguradas embarazadas sufren Preeclampsia, principal causa de muerte materna Lima: EsSalud; 2014 [Available from: http://www.essalud.gob.pe/essalud-8-de-aseguradas-embarazadas-sufren-preeclampsia-principal-causa-de-muerte-materna/.
5. Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades. Boletìn Epidemiológico. Lima: Ministerio de Salud; 2020.
6. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics and gynecology. 2020;135(6):e237-e60.
7. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2019;133(1):e26-e50.
8. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. Clinical obstetrics and gynecology. 2017;60(1):190-7.
9. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Canadian Medical Association Journal. 2010;182(18):E839-E42.
10. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Bmj. 2017;358:j4008.
12. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343:d5928.
13. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
14. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Annals of internal medicine. 2011;155(8):529-36.
15. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):726-35.
16. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. bmj. 2016;353:i2016.
17. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. bmj. 2016;353:i2089.
18. 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. Journal of clinical epidemiology. 2013;66(7):719-25.
19. Ministros PdCd. DS Nº 156-2020-PCM Decreto Supremo que modifica el Decreto Supremo N° 116-2020-PCM, Decreto supremo que establece las medidas que debe seguir la ciudadanía en la nueva

convivencia social y prorroga el Estado de Emergencia Nacional por las graves circunstancias que afectan la vida de la Nación a consecuencia del COVID-19, modificado por los Decretos Supremos N° 129-2020-PCM, N° 135-2020-PCM, N° 139-2020-PCM, N° 146-2020-PCM y N° 151-2020-PCM. Lima: Presidencia del Consejo de Ministros; 2020.

20. World Health Organization. Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Ginebra: WHO; 2011.

21. Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(4):Cd004351.

22. Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials. Am J Perinatol. 2016;33(8):781-5.

23. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(3):287-93.e1.

24. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Low-dose aspirin at ≤16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med. 2018;15(5):4361-9.

25. Chaemsaithong P, Cuenca-Gomez 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. 2020;222(5):437-50.

26. Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;55(2):157-69.

27. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(10).

28. Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(3):e0247782.

29. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(2):121-8.e2.

30. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ. 2016;353:i1753.

31. Ministry of Health. Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in New Zealand. Wellington: Ministry of Health,; 2018.

32. Allotey J, Snell KI, Smuk M, Hooper R, Chan CL, Ahmed A, et al. Validation and development of models using clinical, biochemical and ultrasound markers for predicting pre-eclampsia: an individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess. 2020;24(72):1-252.

33. Antwi E, Amoakoh-Coleman M, Vieira DL, Madhavaram S, Koram KA, Grobbee DE, et al. Systematic review of prediction models for gestational hypertension and preeclampsia. PLoS One. 2020;15(4):e0230955.

34. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preeclampsia and Pregnancy. USA: ACOG; 2020.

35. Velauthar L, Plana M, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes S, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2014;43(5):500-7.

36. Ministry of Health. Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in New Zealand: A clincial practice guideline. Wellington: Ministry of Health; 2018.

37. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;10(10):Cd003106.

38. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de salud materna. In: DGSP, editor. Perú: MINSA; 2013.

39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. USA: ACOG; 2018.
40. Organisation WH. Recommendations on drug treatment for non-severe hypertension in pregnancy. Geneva: WHO; 2020.
41. Instituto Nacional Materno Perinatal. Guía de Práctica Clínica para la prevención y manejo de la preeclampsia y eclampsia - Versión Extensa -. Lima: Unidad de Análisis y Geenración de Evidencia en Salud Pública; 2017.
42. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane database of systematic reviews. 2018(10).
43. Queensland Clinical Guidelines. Hypertension and pregnancy: Queensland Clinical Guidelines; 2021.
44. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and managment. London: NICE; 2019.
45. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy hypertension. 2014;4(2):105-45.
46. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. Hypertension in pregnancy. 2009;28(3):312-47.
47. Tukur J. The use of magnesium sulphate for the treatment of severe pre-eclampsia and eclampsia. Annals of African Medicine. 2009;8(2).
48. Rodríguez C, Guevara B, Lobo G. Mecanismo de Acción de los Fármacos Antiepilépticos. Informe medico. 2010;12(6):321-6.
49. Su Mark AA. Phenytoin poisoning: UpToDate; 2019 [
50. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane database of systematic reviews. 2010(11).
51. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS medicine. 2019;16(12):e1002988.
52. Khooshideh M, Ghaffarpour M, Bitarafan S. The comparison of anti-seizure and tocolytic effects of phenytoin and magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and preeclampsia: a randomised clinical trial. Iranian journal of neurology. 2017;16(3):125.
53. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(8):Cd007388.
54. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. Clinical pharmacokinetics. 2000;38(4):305-14.
55. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, et al. How to manage hypertension in pregnancy effectively. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(3):394-401.
56. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Walkinshaw SA. Control of hypertension in pregnancy. Curr Hypertens Rep. 2009;11(6):429-36.
57. Vandemecum. Perú: Vandemecum; 2016 [citado 20 set 2021] Labetalol [Available from: https://www.vademecum.es/principios-activos-labetalol-c07ag01-us.
58. Vandemecum. Perú: Vandemecum; 2016 [citado 20 set 2021] Hidralazina [Available from: https://www.vademecum.es/principios-activos-hidralazina-c02db02.
59. Vandemecum. Perú: Vandemecum; 2016 [citado 20 set 2021] Nifedipino [Available from: https://www.vademecum.es/principios-activos-nifedipino-c08ca05.
60. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(7).
61. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2016;123(1):40-7.

62. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. Bmj. 2003;327(7421):955-60.
63. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;2013(7):Cd001449.
64. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, Payne BA, Gordon R, Vidler M, et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2014;121(10):1210-8; discussion 20.
65. Alavifard S, Chase R, Janoudi G, Chaumont A, Lanes A, Walker M, et al. First-line antihypertensive treatment for severe hypertension in pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. Pregnancy hypertension. 2019;18:179-87.
66. Antza C, Dimou C, Doundoulakis I, Akrivos E, Stabouli S, Haidich AB, et al. The flipside of hydralazine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Pregnancy hypertension. 2020;19:177-86.
67. ACOG Committee Opinion No. 767: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. Obstet Gynecol. 2019;133(2):e174-e80.
68. Guida JPdS, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm preeclampsia and timing of delivery: a systematic literature review. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2017;39:622-31.
69. World Health Organization. WHO recommendations Policy of interventionist versus expectant management of severe pre-eclampsia before term. Ginebra: WHO; 2018.
70. Excellence NIfHaC. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: NICE; 2019.
71. Duvekot JJ, Duijnhoven RG, van Horen E, Bax CJ, Bloemenkamp KW, Brussé IA, et al. Temporizing management vs immediate delivery in early-onset severe preeclampsia between 28 and 34 weeks of gestation (TOTEM study): An open-label randomized controlled trial. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2021;100(1):109-18.
72. Guevara Ríos E, Meza Santibáñez L. Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Perú. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2014;60(4):385-94.
73. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Parto Pretérmino. Lima: EsSalud; 2018.
74. Broekhuijsen K, van Baaren G-J, Van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. The Lancet. 2015;385(9986):2492-501.
75. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. The Lancet. 2009;374(9694):979-88.
76. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P, Bomba-Opoń D, Adamczak M, Bekiesińska-Figatowska M, et al. Management of hypertension in pregnancy—prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. Varia Medica. 2019;3(6):385-448.
77. Amorim MM, Souza ASR, Katz L. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for severe pre-eclampsia. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;10(10):Cd009430.
78. Norwitz E. Eclampsia: UptoDate; 2020 [cited 2021 16/07]. Available from: https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/search.
79. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010(10).
80. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010(12).
81. Norwitz E. Preeclampsia: Management and prognosis: UpToDate; 2021 [Available from: https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/preeclampsia-management-and-

V°B°
L. CABRERA A.
GERENTE (e)
ESSALUD

prognosis?search=magnesium%20sulphate&source=search_result&selected_title=3%5E148&usage_type=default&display_rank=2#H17.

82. van Geijn HP, Jongsma HW, Doesburg WH, Lemmens WA, de Haan J, Eskes TK. The effect of diazepam administration during pregnancy or labor on the heart rate variability of the newborn infant. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 1980;10(3):187-201.

83. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2010(9):Cd008148.

84. Yang L, Ren C, Mao M, Cui S. Prognostic Factors of the Efficacy of High-dose Corticosteroid Therapy in Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome During Pregnancy: A Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(13):e3203.

85. Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2015;21:3777-83.

86. Zapata Díaz BM, Orestes Ramírez Cabrera J. Diagnóstico y manejo oportunos del síndrome HELLP. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2020;66:57-65.

87. Burgess A, Gartrell K, Anderson T. Remote Monitoring of Blood Pressure After Preeclampsia. Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing. 2020;49(6):S17-S8.

88. Muijsers HEC, van der Heijden OWH, de Boer K, van Bijsterveldt C, Buijs C, Pagels J, et al. Blood pressure after PREeclampsia/HELLP by SELF monitoring (BP-PRESELF): rationale and design of a multicenter randomized controlled trial. BMC Women's Health. 2020;20(1):41.

89. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. UK: NICE; 2019.

90. Berks D, Steegers EAP, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. Obstet Gynecol. 2009;114(6):1307-14.

91. Furuta M, Sandall J, Bick D. Women's perceptions and experiences of severe maternal morbidity--a synthesis of qualitative studies using a meta-ethnographic approach. Midwifery. 2014;30(2):158-69.

92. Conti-Ramsden FI, Nathan HL, greeff AD, Hall DR, Seed PT, Chappell LC, et al. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia. Hypertension. 2019;74(5):1144-51.

93. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. JAMA Network Open. 2018;1(7):e183788-e.

94. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. Hypertension in pregnancy. 2010;29(3):294-300.

95. Kaze FF, Njukeng FA, Kengne A-P, Ashuntantang G, Mbu R, Halle MP, et al. Post-partum trend in blood pressure levels, renal function and proteinuria in women with severe preeclampsia and eclampsia in Sub-Saharan Africa: A 6-months cohort study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2014;14(1):134.

96. Unverdi S, Ceri M, Unverdi H, Yilmaz R, Akcay A, Duranay M. Postpartum persistent proteinuria after preeclampsia: a single-center experience. Wien Klin Wochenschr. 2013;125(3-4):91-5.

97. Benschop L, Duvekot JJ, Versmissen J, Broekhoven Vv, Steegers EAP, Lennep JERv. Blood Pressure Profile 1 Year After Severe Preeclampsia. Hypertension. 2018;71(3):491-8.

98. EsSalud. Documento Técnico Orientador: Atención Preconcepcional en el Seguro Social de Salud. In: Gerencia Central de Prestaciones de Salud, editor. Perú: EsSalud, 2020.