

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

### Control menos estricto frente a control estricto de la hipertensión NO severa (< 160/110 mmHg) sin proteinuria en el embarazo.

Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):407-17.

**Abreviaturas:** AAR: aumento absoluto del riesgo; DE: desviación estándar; HT: hipertensión; HTA: hipertensión arterial; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

**NOTA:** Nosotros calculamos e informamos las medidas del efecto hasta la RAR y el NNT por incidencias acumuladas. Salvo que indiquemos otro porcentaje, los intervalos los calculamos para una confianza del 95%. La calculadora está disponible en: [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_dicot.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls)

### I. INTRODUCCIÓN.

La hipertensión arterial (HTA) en el embarazo se asocia con riesgos para la madre y el feto. Diversos autores coinciden en tratar con medicamentos a las gestantes con hipertensión severa persistente durante el embarazo, pero no hay acuerdo en si se las debe medicar en caso de hipertensión no severa<sup>1</sup>. El balance entre los beneficios (riesgos evitados) y los riesgos añadidos para la madre y el hijo con un **control estricto de la presión sanguínea (que persigue una PAD de 85 mmHg)** frente a un **control menos estricto (que persigue una PAD de 100 mmHg)** no está claro a día de hoy. Algunos ensayos clínicos de moderada a baja validez, por su pequeño tamaño de muestra, sugieren que el control estricto se asocia con un beneficio para la madre (menos casos de HTA severa y hospitalización), pero con un mayor riesgo para el feto (crecimiento y bienestar). Los bebés de las mujeres con control estricto pueden ser más pequeños de lo esperado y pueden sufrir más problemas de salud, sobre todo poco después del nacimiento, pues la bajada estricta de la PAD puede originar una disminución de la perfusión placentaria, y ocasionar un crecimiento fetal pobre y/o trastornos metabólicos, con el consiguiente perjuicio fetal.

En la actualidad, las pruebas no son lo suficientemente robustas para orientar la toma de decisiones sobre el óptimo uso de antihipertensivos para la HTA no severa del embarazo. Este estudio (CHIPS) está diseñado para abordar esta cuestión.

### II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO.** Averiguar si, en gestantes con hipertensión no severa sin proteinuria, el control menos estricto (que persigue PAD 100 mmHg) frente al control estricto (que persigue PAD 85 mmHg) puede disminuir los riesgos del bebé, sin aumentar los riesgos de la madre.

**B) TIPO DE ESTUDIO.** El diseño es de un estudio aleatorizado, abierto y pragmático, multicéntrico e internacional, con una significación estadística de 0,05 y una potencia estadística del 80%, para reducir la variable **[Pérdida del embarazo o Ingreso en UCI neonatal más de 48 horas]** del 33% con el control estricto al 25% con el control menos estricto<sup>2</sup>. Con estos datos, contando con un 1% de pérdidas, se obtiene un tamaño de 512 mujeres por grupo. El estudio se pararía si la *p* para la diferencia fuera menor a la que le correspondería en

<sup>1</sup> Definen Hipertensión severa:  $\geq 160 / 110$  mmHg. Hipertensión no severa:  $< 160 / 110$  mmHg.

<sup>2</sup> Estos riesgos basales los obtuvieron los mismos autores en el estudio piloto previo, denominado CHIPS Pilot Trial, con 66 mujeres gestantes con hipertensión no severa en el grupo de control estricto y 65 en el grupo de control menos estricto (Protocol for: Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. N Engl J Med 2015;372:407-17).

cada período de corte, según el valor obtenido por la función de gasto (de la  $p$ ) de Lan y DeMets.

Los autores calculan las diferencias entre los grupos mediante regresión logística, con ajustes adicionales por los factores de estratificación y otros factores pronósticos.

<b>Cálculo del tamaño necesario de la muestra</b>			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
<b>CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES</b>			
% RA control estricto	33,00%	qA	0,670
% RA control menos estricto	25,01%	qB	0,750
pM (=proporción Media)	0,290	qM	0,710
Para un error alfa	5,0%	=> $z \alpha/2 =$	1,960
Para un error beta	20,0%	=> $z \beta =$	0,842
Numerador	3,233		
Denominador	0,006		
n (cada grupo) =	<b>507</b>		
2n (total) =	<b>1.014</b>		
Esperando unas pérdidas del 1% => Total = <b>1.024</b>			

  

<b>Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?</b>	
167	Nº eventos esperados en control estricto
127	Nº eventos esperados en control menos estricto
294	Suma de los eventos

### C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

**Elegibles:** Mujeres embarazadas 14 a 34 semanas, con un feto único confirmado por ultrasonido (Doptone de mano/portátil) de los tonos cardiacos fetales una semana antes de la aleatorización.

**1º Criterios de inclusión:** Cualquiera de los siguientes: 1) HT preexistente (PAD  $\geq$  90 mmHg) antes del embarazo o antes de la semana 20 de gestación; 2) HT gestacional (PAD  $\geq$  90 mmHg), que se desarrolla después de la semana 20 de gestación; 3) PAD de 90-105 mmHg sin tratamiento con fármacos antihipertensivos o de 85-105 mmHg con antihipertensivos.

**2º Criterios de exclusión:** Cualquiera de los siguientes: 1) HT sistólica severa: PAS  $\geq$ 160 mmHg en la aleatorización; 2) proteinuria en orina de 24 horas ( $\geq$  300 mg de albúmina, o ratio albúmina/creatinina  $\geq$  263 mg/g o proteína  $\geq$ 2+ en tira reactiva urinaria); 3) Uso de un IECA en cualquier momento del embarazo; 4) Contraindicación para cualquiera de los brazos del estudio (ejemplo, diabetes pregestacional o enfermedad renal); 5) Mujeres en las que se prevé el parto dentro de una semana; 6) Gestación múltiple conocida; 7) Anomalía fetal letal mayor; 8) Plan de interrumpir el embarazo.

### D) VARIABLES DE MEDIDA.

**1º Variable primaria:** Compuesta por [Pérdida del embarazo (aborto involuntario, embarazo ectópico, interrupción del embarazo, muerte fetal o muerte neonatal) ó Atención neonatal de alto nivel desde más de 48 horas hasta los 28 días de vida, o hasta el alta hospitalaria].

**2º Variables secundarias:** Complicaciones maternas graves hasta 6 semanas tras el parto o hasta el alta hospitalaria: muerte, derrame cerebral, eclampsia, ceguera, HT no controlada, uso de agentes inotrópicos, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria, isquemia miocárdica o infarto, disfunción hepática, hematoma o rotura hepática, insuficiencia renal, transfusión sanguínea.

## III. LO CONSEGUIDO.

### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, estratificada por centro (para evitar desequilibrios entre grupos en aspectos de cuidados maternos o neonatales que puedan diferir entre los centros) y tipo de hipertensión preexistente y gestacional (para evitar que los efectos del tratamiento difieran por tipo de hipertensión).

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** Sí, mediante un sistema telefónico desde una computadora central.

**3º Individuos que fueron a ambos grupos de comparación:**

a) **Grupo de** Control estricto (que persigue PAD 85 mmHg), 488 mujeres.

b) **Grupo de** Control menos estricto (que persigue PAD 100 mmHg), 493 mujeres.

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí, y resumidamente fueron como sigue en medias o porcentajes: Edad de la madre esperada para el parto 33,8 años (DE 5,7); Semanas de gestación 24 (DE 6,3); PAS 140 mmHg (DE 9,75); PAD 92,4 mmHg (DE 5); Hipertensión preexistente 75%; Hipertensión gestacional 25%; Con medicación antihipertensiva en el inicio 57%; IMC 18,5-25/ 25-30/ >30 Kg/m<sup>2</sup>: 13%/ 27%/ 49%; Fumadoras 6%; Nulíparas 33%; Diabetes gestacional 6%.

**5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** No porque es abierto para ellos. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

## **B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.**

**1º Pauta de tratamientos y cuidados:** Como fármaco de primera elección se utilizó labetalol 100-200 mg/día o metildopa 250-500 mg/día. Los investigadores recomendaron el primero porque es más eficaz como antihipertensivo (RR 0,75 IC 95% 0,58-0,94), pero sin diferencias demostradas entre ambos en los resultados maternos o fetales. El grupo de control estricto perseguía una PAD 85 mmHg, con lo que se dieron tres situaciones: 1) si PAD < 85 mmHg, el fármaco se bajaba de dosis o se retiraba; 2) si PAD 81-85 mmHg, ningún cambio; 3) si PAD ≥ 85, el fármaco se subía de dosis o se comenzaba con un nuevo antihipertensivo. El grupo de control menos estricto perseguía una PAD 100 mmHg, con lo que sedaban tres situaciones: 1) si PAD < 100 mmHg, el fármaco se bajaba de dosis o se retiraba; 2) si PAD 100-104 mmHg, ningún cambio; 3) si PAD ≥ 105, el fármaco se subía de dosis o se comenzaba con un nuevo antihipertensivo. No se permitió como nuevo antihipertensivo IECA, ARA II, inhibidores directos de renina ni atenolol antes del parto.

La medición estandarizada de la presión arterial se realizó en ambulatorios por profesionales de la salud, que obtuvieron tres mediciones de la presión sanguínea, dándose por real la media de la segunda y tercera medición. Esta información se registró en un diario, conservado por la paciente. Las mujeres fueron vistas para controlar su PA a las cuatro semanas después de la aleatorización. A partir de entonces se recogieron en los diarios de las pacientes durante las reuniones presenciales o por teléfono con el coordinador del estudio de cada sitio en las semanas 14 a 20, 21 a 28, 29 a 33, 33 a 40 y en el parto). Tras 6 semanas del parto y cuando el bebé tenía por lo menos 36 semanas de edad postgestacional corregida, se administró un cuestionario estandarizado para identificar complicaciones maternas después del alta o complicaciones neonatales.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** Las medianas de en las semanas de duración en el estudio fueron 12,1 [IQR, 6,4 a 18,8] en el grupo de control menos estricto y 11,4 [IQR, 6,6 a 19] en el grupo de control estricto,  $p= 0,75$ .

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** No.

**4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas de seguimiento**

**1. Abandonos de tratamiento totales:** No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las 13/497 (2,61%) mujeres que abandonaron el tratamiento en el grupo de control menos estricto y las 11/490 (2,24%) en el grupo de control estricto ( $p=0,70$ ), pero fueron incluidas en las variables primaria y secundaria en el grupo en que fueron asignadas. Los investigadores no informan las casusas.

**2. Pérdidas:** Hubo 1 y 2 pérdidas de seguimiento respectivamente en el control menos estricto y el control estricto, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,55$ ).

**3. Errores en la elegibilidad:** No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las 8/497 (1,60%) mujeres del control menos estricto y las 13/490 (2,65%) mujeres del control estricto ( $p=0,053$ ) que deberían haber sido inelegibles, pero que todas permanecieron en el estudio.

**5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Por intención de tratar.

## C) MAGNITUD Y PRECISIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD Y DE LAS VARIABLES INTERMEDIAS Y/O DE LABORATORIO.

### 1º En la madre:

1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: 1) **[Pérdida del embarazo o Ingreso en UCI neonatal más de 48 horas]**, pues hubo un 31,4% de primeros eventos en el grupo de control menos estricto frente a un 30,7% en el grupo de control estricto; 2) **Mortalidad materna** (0% vs 0%); 3) **Pérdidas de embarazo totales** (3,04% vs 2,66%), ni en las cinco causas; 4) **Semanas de edad gestacional en el momento del parto** (36,8 vs 37,2); 5) **Semanas de edad gestacional en el momento del parto** (36,8 vs 37,2); 6) **Desprendimiento de placenta** (2,2% vs 2,2%); 7) **Preeclampsia** (48,8% vs 45,7%); 8) **Resultados anormales de laboratorio** (con un nivel de significación estadística del 0,01): recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9$ /litro (4,2% vs 1,6%), nivel elevado de AST o ALT con síntomas, nivel elevado de LDH con síntomas, síndrome HELLP, nivel de Cr sérica  $> 2,3$  mg/dl.

2. Diferencias estadísticamente significativas a favor del control menos estricto: No se encontraron en las variables analizadas.

3. Diferencias estadísticamente significativas en contra del control menos estricto: **Hipertensión severa** [40,5% vs 27,4%; NNT -8 (-18 a -5)], aunque esto no se asoció con más ictus u otras complicaciones graves para la madre, ni de preeclampsia.

### 2º En el neonato:

1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: 1) **Atención neonatal de alto nivel (UCI) más de 48 h** (29,3% vs 29%); 2) **Al menos una complicación neonatal grave** (8,3% vs 8,3%), refiriéndose a distrés respiratorio grave, sepsis en las primeras 48 horas de vida, displasia broncopulmonar, retinopatía grave por prematuridad, complicaciones en el sistema nervioso central o enterocolitis necrotizante.

2. Diferencias estadísticamente significativas a favor del control menos estricto: No se encontraron en las variables analizadas.

3. Diferencias estadísticamente significativas en contra del control menos estricto: No se encontraron en las variables analizadas.

Para ver todos estos resultados con mayor nitidez, los mostramos al final en la **tabla 1** y en la **tabla 2**.

**2º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?:** Sí, en cuanto a los múltiples análisis de subgrupos. Adicionalmente, nosotros hemos practicado un análisis de sensibilidad con las pérdidas en ambos grupos y no afecta al resultado en la variable principal.

## IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

### A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: Sí.  
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.  
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.  
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.  
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? No y no, pues se diseñó abierto y pragmático. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.  
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.  
¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.  
¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: Sí.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA. A pesar de ser abierto para pacientes y médicos que hacen el seguimiento, no rebajamos la calidad porque estimamos que las variables de resultados en salud analizadas no se verían afectadas respecto a si hubieran sido enmascarados.

**B) CONFLICTOS DE INTERESES:** El estudio se financió por una beca (MCT 87522) de los Institutos de Investigación de la Salud de Canadá. El Dr. Dadelszen declaró haber recibido honorarios de consultoría y en pagos en especie de la empresa Alere International, dedicada a tecnología de diagnósticos. No se informaron más conflictos de intereses relevantes para este artículo.

## V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

La mayor incidencia de hipertensión severa en el grupo de control menos estricto no se asoció con más ictus u otras complicaciones graves para la madre, ni de preeclampsia.

Los investigadores establecieron un nivel de error alfa 0,01 para cada categoría de efecto adverso con el fin de evitar un elevado e inasumible error alfa global (de todas las categorías de efectos adversos registrados). Por esta razón consideran que la diferencia en el recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9$ /litro (4,2% vs 1,6%;  $p = 0,015$ ) no alcanza la significación estadística, con independencia de lo cual hay que vigilarlo.

La proporción de niños con crecimiento intrauterino pobre, expresado en la variable **Nacidos con peso al nacer  $<$  percentil 10**, fue ligeramente mejor, pero no significativo, en el grupo de control menos intensivo que en el grupo de control intensivo (16% vs 20%;  $p = 0,22$ ).

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para mujeres gestantes con hipertensión no severa (140-159 / 90-99 mmHg) y sin proteinuria, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil a favor** de utilizar el control menos estricto (que persigue una PAD de 100 mmHg) frente al control estricto (que persigue una PAD de 85 mmHg).

Justificación:

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** A pesar de que el control no intensivo se asoció significativamente con más hipertensión severa que el control estricto (40,5% vs 27,5%), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las tasas de efectos adversos perinatales graves, ni en la incidencia de ictus o AIT (0% vs 0,2%) y demás complicaciones graves maternas.

**B) INCONVENIENTES:** No hay diferencia entre ambos grupos en tomar la dosis baja o alta en la/s pastilla/s.

**C) COSTES:** No hemos podido acceder a ellos porque los investigadores no nos proporcionan costes directos e indirectos de las hospitalizaciones y demás intervenciones sanitarias. Los costes de los fármacos antihipertensivos de primera elección entre ambos grupos son bajos (0,097 y 0,17 euros/día) y la diferencia entre ambos es marginal.

<b>Tabla 1: Mujeres gestantes con hipertensión no severa.</b>						
ECA CHIPS. Magee LA. NEJM 2015;372(5):407-17.	Eventos (%), Control menos estricto (persigue PAD 100 mm Hg); n= 493	Eventos (%), Control estricto (persigue PAD 85 mmHg); n= 488	Medidas del efecto, calculadas por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia resultante
<b>VARIABLES DICOTÓMICAS</b>						
[Pérdida del embarazo o Ingreso en UCI neonatal más de 48 horas]	155/493 (31,44%)	150/488 (30,74%)	1,02 (0,85-1,23)	-0,7% (-6,48% a 5,07%)	-142 (20 a -15)	4,26%
Pérdidas de embarazo totales	15/493 (3,04%)	13/488 (2,66%)	1,14 (0,55-2,37)	-0,38% (-2,57% a 1,83%)	-264 (55 a -39)	5,45%
<i>por aborto involuntario</i>	0/493 (0%)	1/488 (0,2%)	-----	0,2% (-0,74% a 1%)	488 (100 a -135)	17,06%
<i>por embarazo ectópico</i>	0/493 (0%)	0/488 (0%)	-----	-----	-----	-----
<i>por terminación electiva</i>	1/493 (0,2%)	1/488 (0,2%)	0,99 (0,06-15,78)	0% (-0,96% a 0,95%)	48117 (105 a -104)	2,54%
<i>por muerte fetal</i>	12/493 (2,43%)	7/488 (1,43%)	1,7 (0,67-4,27)	-1% (-2,82% a 0,92%)	-100 (109 a -35)	20,58%
<i>por muerte neonatal</i>	2/493 (0,41%)	4/488 (0,82%)	0,49 (0,09-2,69)	0,41% (-0,89% a 1,59%)	242 (63 a -113)	13%
<b>Resultados perinatales de nacidos vivos</b>						
Atención neonatal de alto nivel más de 48 h	141/480 (29,38%)	139/479 (29,02%)	1,01 (0,83-1,23)	-0,36% (-6,1% a 5,38%)	-281 (19 a -16)	3,30%
Nacidos con peso al nacer < percentil 10	79/491 (16,09%)	96/488 (19,67%)	0,82 (0,62-1,07)	3,58% (-1,22% a 8,39%)	28 (12 a -82)	31,03%
Nacidos con peso al nacer < percentil 3	23/491 (4,68%)	26/488 (5,33%)	0,88 (0,51-1,52)	0,64% (-2,18% a 3,44%)	155 (29 a -46)	6,71%
Al menos una complicación neonatal grave (*)	40/480 (8,33%)	40/479 (8,35%)	1 (0,66-1,52)	0,02% (-3,53% a 3,57%)	5748 (28 a -28)	2,56%
<b>Complicaciones respiratorias</b>						
<i>Problema respiratorio clínico</i>	82/480 (17,08%)	67/479 (13,99%)	1,22 (0,91-1,64)	-3,1% (-7,69% a 1,5%)	-32 (67 a -13)	26,24%
<i>Administración de oxígeno más allá de los 10 primeros minutos de vida</i>	34/479 (7,1%)	25/477 (5,24%)	1,35 (0,82-2,23)	-1,86% (-4,95% a 1,28%)	-54 (78 a -20)	22,19%
<i>Soporte vent. (con/sin intub.) más allá de los 10 primeros min de vida</i>	35/478 (7,32%)	38/479 (7,93%)	0,92 (0,59-1,44)	0,61% (-2,81% a 4,02%)	164 (25 a -36)	5,43%
<i>Uso de surfactante</i>	28/480 (5,83%)	26/479 (5,43%)	1,07 (0,64-1,81)	-0,41% (-3,39% a 2,59%)	-247 (39 a -29)	4,57%
<b>VARIABLES CUANTITATIVAS</b>						
	<b>Media (DE), Control menos estricto; n= 493</b>	<b>Media (DE), Control estricto; n= 488</b>	<b>Diferencia de medias (IC 95%)</b>	<b>Potencia resultante</b>		
Semanas de edad gestacional en el momento del parto	36,8 (DE 3,4)	37,2 (DE 3,1)	0,4 (-0,01 a 0,81)	49,0%		
(*) <b>Complicaciones neonatales graves:</b> Distrés respiratorio grave; sepsis en las primeras 48 horas de vida, displasia broncopulmonar, retinopatía grave por prematuridad, complicaciones en el sistema nervioso central o enterocolitis necrotizante.						

**Tabla 2: EFECTOS ADVERSOS REGISTRADOS (¥)**

Estudio aleatorizado CHIPS. Magee LA. NEJM 2015;372(5):407-17.	Eventos (%), Control menos estricto	Eventos (%), Control estricto	RR (IC 99%)	RAR (IC 99%)	NNT (IC 99%)	Potencia resultante	Valor de p para la diferencia
Mortalidad materna	0/493 (3,65%)	0/488 (0%)	-----	-----	-----	-----	-----
Complicaciones maternas graves:	18/493 (3,65%)	10/488 (2,05%)	1,78 (0,65-4,86)	-1,6% (-4,51% a 1,47%)	-62 (68 a -22)	14,33%	0,132
<i>hipertensión no controlada</i>	0/493 (0%)	0/488 (0%)	-----	-----	-----	-----	-----
<i>ataque isaquémico transitorio o ICTUS</i>	0/493 (0%)	1/488 (0,2%)	-----	0,2% (-1,31% a 1,55%)	488 (65 a -76)	5,85%	0,315
<i>edema pulmonar</i>	2/493 (0,41%)	1/488 (0,2%)	1,98 (0,08-46,22)	-0,2% (-1,75% a 1,45%)	-498 (69 a -57)	2,25%	0,569
<i>insuficiencia renal</i>	0/493 (0%)	1/488 (0,2%)	-----	0,2% (-1,31% a 1,55%)	488 (65 a -76)	5,85%	0,315
<i>transfusion</i>	16/493 (3,25%)	8/488 (1,64%)	1,98 (0,66-5,97)	-1,61% (-4,32% a 1,31%)	-62 (76 a -23)	17,27%	0,104
Desprendimiento de la placenta	11/493 (2,23%)	11/488 (2,25%)	0,99 (0,33-2,93)	0,02% (-2,72% a 2,75%)	4374 (36 a -37)	0,54%	0,981
Hipertensión severa	200/493 (40,57%)	134/488 (27,46%)	1,48 (1,17-1,87)	-13,11% (-20,9% a -5,54%)	<b>-8 (-18 a -5)</b>	<b>96,14%</b>	<b>0,000</b>
Preeclampsia	241/493 (48,88%)	223/488 (45,7%)	1,07 (0,9-1,27)	-3,19% (-11,37% a 4,94%)	-31 (20 a -9)	5,78%	0,317
-definida sólo por nueva proteinuria	148/493 (30,02%)	132/488 (27,05%)	1,11 (0,86-1,44)	-2,97% (-10,39% a 4,4%)	-34 (23 a -10)	6,14%	0,303
-al menos un síntoma de preeclampsia	171/493 (34,69%)	156/488 (31,97%)	1,09 (0,86-1,37)	-2,72% (-10,45% a 4,97%)	-37 (20 a -10)	4,74%	0,366
<b>Resultados anormales de laboratorio</b>							
<i>recuento de plaquetas &lt; 100x10<sup>9</sup>/litro</i>	21/493 (4,26%)	8/488 (1,64%)	2,6 (0,9-7,48)	-2,62% (-5,51% a 0,54%)	-38 (185 a -18)	44,16%	0,015
<i>nivel elevado de AST o ALT con síntomas</i>	21/492 (4,27%)	9/488 (1,84%)	2,31 (0,84-6,37)	-2,42% (-5,37% a 0,77%)	-41 (130 a -19)	35,61%	0,028
<i>nivel elevado de LDH con síntomas</i>	16/491 (3,26%)	9/488 (1,84%)	1,77 (0,61-5,1)	-1,41% (-4,2% a 1,54%)	-71 (65 a -24)	12,08%	0,161
<i>síndrome HELLP</i>	9/493 (1,83%)	2/488 (0,41%)	4,45 (0,6-33,14)	-1,42% (-3,37% a 0,92%)	-71 (109 a -30)	32,10%	0,035
<i>nivel de Cr sérica &gt; 2,3 mg/dl</i>	0/493 (0%)	1/488 (0,2%)	-----	0,2% (-1,31% a 1,55%)	488 (65 a -76)	5,85%	0,315

(¥) Los investigadores establecieron un nivel de error alfa 0,01 para cada categoría de efecto adverso con el fin de evitar un elevado e inasumible error alfa global (de todas las categorías de efectos adversos registrados). Por eso ofrecemos las medidas del efecto con un intervalo de confianza del 99%