



# Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa

Martín Rosas-Peralta,<sup>a</sup>  
Gabriela Borrayo-Sánchez,<sup>b</sup>  
Alejandra Madrid-Miller,<sup>c</sup>  
Erick Ramírez-Arias,<sup>d</sup>  
Gilberto Pérez-Rodríguez<sup>e</sup>

## Hypertension during pregnancy: the challenge continues

Hypertensive disorders of pregnancy affect approximately from 5 to 10 % of all pregnant women, and are the main contributors of maternal and neonatal morbidity and mortality worldwide. This group of disorders includes chronic hypertension, as well as the conditions that arise *de novo* in pregnancy: gestational hypertension and preeclampsia. This last group is believed to be part of the same continuum, but with arbitrary division. Research on the etiology of hypertension in pregnancy largely have focused on preeclampsia, with a majority of studies that explore any factor associated with pregnancy, e.g., the answers derived from the placenta or immunological reactions to tissue from the pregnancy or maternal constitutional factors, such as cardiovascular health and endothelial dysfunction. The basic foundations for the pathophysiology and progression of hypertensive pregnancy disorders, particularly preeclampsia, are reviewed in this paper. Therapeutic options for the treatment of preeclampsia are also explored.

Los trastornos hipertensivos del embarazo afectan aproximadamente entre 5 y 10 % de todas las embarazadas y son los principales factores que contribuyen a la morbilidad materna y neonatal, y a la mortalidad en todo el mundo. Este grupo de trastornos incluye la hipertensión crónica, así como las condiciones que surgen *de novo* en el embarazo: hipertensión gestacional y preeclampsia. Se cree que este último grupo es parte de un mismo continuo pero con división arbitraria. La investigación sobre la etiología de la hipertensión en el embarazo en gran parte se ha centrado en la preeclampsia, con una mayoría de estudios que exploran cualquier factor asociado con el embarazo, como las respuestas derivadas de la placenta, o las reacciones inmunológicas al tejido del embarazo, o factores constitucionales maternos, como la salud cardiovascular y la disfunción endotelial. Se revisan en este trabajo los fundamentos básicos para la fisiopatología y la progresión de los trastornos hipertensivos en el embarazo, en especial de la preeclampsia. También se revisan las opciones terapéuticas para el tratamiento de este estado patológico.

### Keywords

Pregnancy  
Hypertension  
Preeclampsia  
Pregnancy-induced hypertension

### Palabras clave

Embarazo  
Hipertensión  
Preeclampsia  
Hipertensión gestacional

<sup>a</sup>Jefatura de la División de Investigación en Salud

<sup>b</sup>Dirección Médica

<sup>c</sup>Jefatura de Terapia Posquirúrgica

<sup>d</sup>Jefatura de Urgencias

<sup>e</sup>Dirección General

Comunicación con: Gabriela Borrayo-Sánchez

Correo electrónico: gabriela.borrayo@imss.gob.mx

Los trastornos hipertensivos son la complicación médica más común en el embarazo que afecta a aproximadamente entre el 5 y el 10 % de todas las mujeres gestantes. A pesar de los avances en medicina obstétrica, sigue siendo la segunda causa de mortalidad materna en todo el mundo,<sup>1</sup> así como una causa importante de morbilidad para la madre y el niño.<sup>2,3</sup> La hipertensión puede existir antes (como hipertensión crónica) o desarrollarse de *novo* en el embarazo, supeditada a dos trastornos bien definidos: la preeclampsia y la hipertensión gestacional. La preeclampsia a menudo puede desarrollarse superpuesta a la gestación o bien en personas con hipertensión crónica establecida. El análisis de varias bases de datos nacionales registra los resultados maternos y demuestra que la atención de baja calidad en los aspectos de reconocimiento y control de la presión arterial puede tener consecuencias devastadoras, tanto para la madre como para el niño.<sup>4</sup>

Teniendo en cuenta los cambios demográficos de las madres de todo el mundo (hacia una tendencia de las madres de edad avanzada con condiciones más crónicas de salud, como la obesidad y la diabetes), se espera que la incidencia de los trastornos hipertensivos siga aumentando. Los servicios de obstetricia tendrán que adaptarse para proporcionar un diagnóstico adecuado y la intervención oportuna, idealmente con manejo interdisciplinario por servicios médicos obstétricos, cardíacos y generales. Del mismo modo, hay oportunidades para nuevas investigaciones en esta área que definan mejor los mecanismos de patogénesis, así como las estrategias de tratamiento para mejorar los resultados maternos y fetales.

### Cambios cardiovasculares en el embarazo

El conocimiento de los cambios fisiológicos longitudinales en el embarazo es crucial para reconocer y manejar los trastornos hipertensivos que se desarrollan o empeoran a medida que avanza la gestación. Estudios de cohortes con embarazo temprano han demostrado que la adaptación hemodinámica materna se produce tan pronto como cinco a seis semanas después de la concepción (figura 1).<sup>5-7</sup> En embarazos sin complicaciones, la presión arterial media braquial (MAP, del inglés *mean arterial pressure*) disminuye significativamente desde mediados de la fase folicular a seis semanas de gestación, llegando a su punto más bajo, de entre 16 y 20 semanas de gestación.<sup>5</sup> A continuación, aumenta lentamente y se acerca a término en la etapa previa a la concepción.<sup>8,9</sup> Estos resultados reflejan los estudios hemodinámicos centrales: que la presión arterial aórtica y el índice de aumento disminuyen significativamente

desde el primer trimestre del embarazo y alcanzan un nadir a la mitad de este ciclo.<sup>10</sup>

Por el contrario, los valores de gasto cardíaco (GC) se incrementan de manera significativa a las seis semanas de gestación en comparación con la preconcepción, con una disminución simultánea de la resistencia vascular sistémica (RVS). El aumento de mesetas de GC en el segundo y tercer trimestre con los valores se acerca a 40 % más en comparación con los niveles de preembarazo;<sup>5</sup> los componentes de la elevación son un aumento del 20 % en el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca, así como un aumento de la masa ventricular izquierda.<sup>11</sup> La hipertrofia cardíaca leve y excéntrica se produce durante el embarazo como consecuencia de la sobrecarga de volumen y los cambios hormonales. A diferencia de la hipertrofia patológica, que se observa en la hipertensión arterial, los cambios del embarazo se asocian a la dimensión de la cámara y al espesor de la pared, los cuales son reversibles, aunque la reversión puede tomar hasta un año después del parto.<sup>12</sup> Los datos de estudios en animales y humanos sugieren que el embarazo se asocia y comparte la hipertrofia cardíaca inducida por el ejercicio de características similares, como la remodelación estructural, la reversibilidad y las vías de señalización común. Por lo tanto, como en el ejercicio, el embarazo puede imitar los cambios fisiológicos observados durante la segunda mitad del mismo (por ejemplo, mayor GC y disminución de la resistencia periférica).<sup>13</sup>

Para el segundo trimestre, el útero grávido puede incidir en la vena cava inferior en posición supina, lo cual causa una disminución dependiente de la posición de la precarga. En esta posición la presión arterial se mantiene por vasoconstricción refleja,<sup>14</sup> lo que lleva al estrechamiento de la presión de pulso. Esto puede agregar estrés adicional sobre el sistema cardiovascular y el control de la presión arterial materna, causando síntomas de hipotensión supina.

El plasma y el volumen sanguíneo aumentan significativamente en un 40 % desde el estado de no embarazo y alcanzan niveles máximos aproximadamente a la semana 36 de gestación.<sup>5,8</sup> El aumento del volumen intravascular y los cambios neurohormonales conducen a una reducción en el tono del músculo liso vascular y a una vasodilatación generalizada en relación con el estado de preembarazo. Esto probablemente facilita la perfusión placentaria, con un sistema de baja presión que requiere de un alto flujo para mantener el flujo direccional para el feto.<sup>15</sup>

Además, el embarazo se caracteriza por un aumento de actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que se activa por una reducción en lugar de que lo haga a causa de la expansión del volumen plasmático. Esto va acompañado de la vasodilatación renal temprana y de hiperfiltración.<sup>16</sup> En

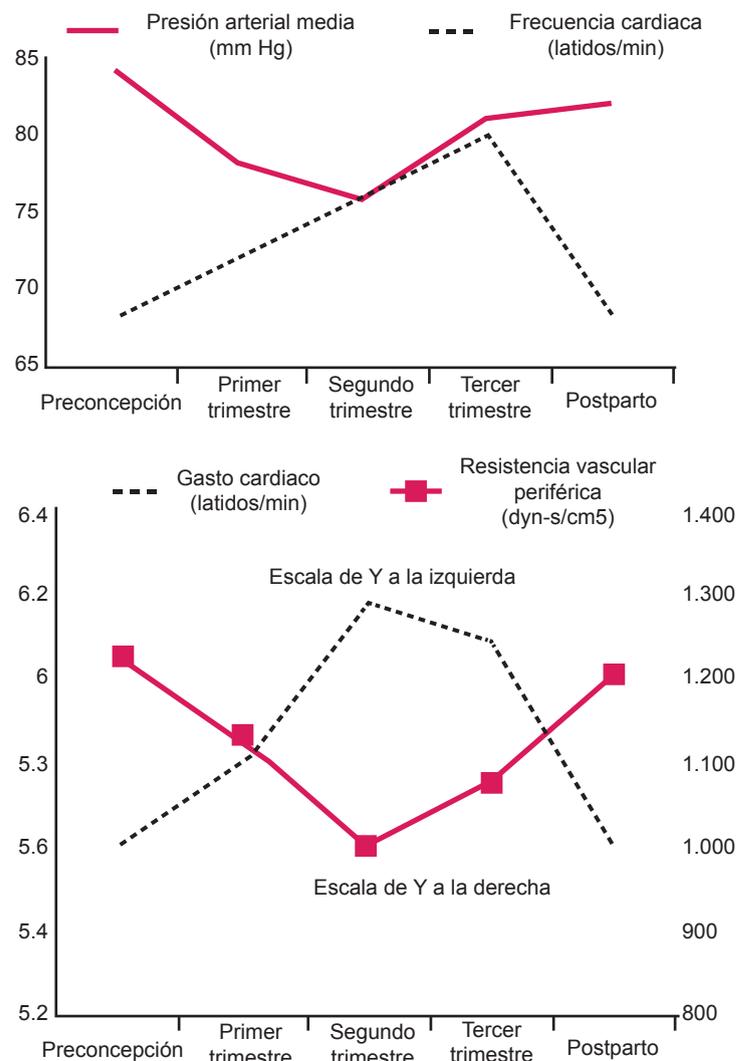
tanto, a la par de estos aumentos, la distensibilidad arterial y la capacitancia venosa parecen ser la base de esta respuesta fisiológica única, la cual ha llevado a la descripción del embarazo como un estado de “disminución del volumen plasmático efectivo”.<sup>17</sup> Curiosamente, la inversión de esta respuesta paradójica se ha caracterizado por devenir en preeclampsia.<sup>18</sup>

La medición de la presión arterial en el embarazo debe registrarse con la mujer descansado y en posición vertical durante 10 minutos o más, o en decúbito lateral izquierdo con un brazalete de tamaño adecuado al nivel del corazón utilizando las fases I y V de Korotkoff.<sup>19</sup> El uso de Korotkoff IV ha sido abandonado debido a que la fase V se detecta de manera más fiable y más cerca de la verdadera presión arterial diastólica. El manguito debe ser inflado a 20 o 30 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica palpada y luego bajar lentamente a razón de 2 mm Hg por latido. La presión arterial debe ser leída a los 2 mm Hg más cercanos.<sup>20</sup> Generalmente, se prefieren los dispositivos de mercurio, ya que muchos dispositivos oscilométricos no han sido validados en el embarazo. Los monitores de presión arterial ambulatoria se han validado en el embarazo y los rangos de referencia se han publicado;<sup>21</sup> sin embargo, se ha observado que las mediciones ambulatorias de 24 horas son más altas en comparación con las lecturas de la clínica.<sup>22</sup> Por lo tanto, puede ser necesaria una mayor discreción al decidir entre lecturas normales y anormales.

### El espectro clínico de la hipertensión en el embarazo

Por convención, el umbral para el diagnóstico de la hipertensión en el embarazo son los niveles de presión arterial sistólica  $\geq 140$  mm Hg o diastólica  $\geq 90$  mm Hg, confirmados por dos lecturas en reposo de cuatro a seis horas de diferencia. El Programa de Educación sobre Hipertensión Nacional de los Estados Unidos (NHBPEP)<sup>23</sup> ha señalado que los pacientes con lecturas de la presión arterial (PA) por debajo del umbral para el diagnóstico, pero que tienen un aumento de 30 o de 15 mm Hg en la presión sistólica y diastólica, respectivamente, son los que tienen un riesgo más alto de desarrollar un trastorno hipertensivo del embarazo. El Instituto Nacional del Reino Unido a la Excelencia Clínica (NICE)<sup>24</sup> divide aún más la hipertensión asociada al embarazo en niveles de riesgo y lo hace de la siguiente manera:

- Hipertensión leve: PA diastólica 90-99 mm Hg, presión arterial sistólica 140-149 mm Hg.
- Hipertensión moderada: PA diastólica 100-109 mm Hg, presión arterial sistólica 150-159 mm Hg.



**Figura 1** Cambios cardiovasculares desde antes de la concepción hasta después del parto: cambios en la presión arterial media, la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Los datos son medias. Adaptado de Mahendru, *et al.*

- Hipertensión severa: PA diastólica 110 mm Hg o mayor, la presión arterial sistólica de 160 mm Hg o mayor.

Una crisis hipertensiva grave se toma generalmente con una lectura sistólica  $> 169$  mm Hg o una diastólica  $> 109$  mm Hg y se deben tener precauciones con una reducción inmediata de la presión arterial con el fin de limitar el daño orgánico.<sup>25</sup> Esto difiere de una situación de urgencia hipertensiva, ante la que debe lograrse la reducción de la presión arterial en unas pocas horas. Las lecturas en el embarazo son lábiles (especialmente en el contexto de preeclampsia que a menudo se caracteriza por cambios en los fluidos comportamentales) y extremadamente sensibles a la terapia antihipertensiva. Por lo tanto, las mediciones de presión arterial alta deberían reducirse rápidamente, pero poco a poco con el

monitoreo continuo de parámetros maternos y fetales; la reducción de exceso conduce a una disminución en la circulación placentaria y a sufrimiento fetal. La recomendación es que la presión arterial diastólica no debe reducirse en más de 30 mm Hg y tampoco la presión arterial media (PAM) debe ser reducida de forma inmediata en más de un 25 %.

Hay cuatro categorías de trastornos hipertensivos en el embarazo, como se describe a continuación y en la figura 2. Utilizando la terminología recomendada por el grupo de trabajo NHBPEP,<sup>23</sup> estas categorías se clasifican en:

- La preeclampsia.
- La hipertensión crónica de cualquier causa.
- La preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica.
- La hipertensión gestacional.

Cabe señalar que a pesar de las distinciones anteriores, se cree que la preeclampsia y la hipertensión gestacional pueden ser un continuo de la misma condición, pero con división arbitraria.

### La preeclampsia

La preeclampsia, preeclampsia toxemia (PET) y la hipertensión inducida por el embarazo proteinúrica (HIEP) son términos casi sinónimos que describen un síndrome caracterizado por hipertensión de nueva aparición con proteinuria significativa (300 mg o más de proteinuria en 24 horas o dos muestras de orina recogidas con más de cuatro horas de diferencia  $\geq 1$  + proteinuria en la prueba de tira reactiva) diagnos-

ticado en la segunda mitad del embarazo.<sup>26</sup> Las tasas de incidencia fluctúan entre 3 y 7 % de los informes, los cuales pueden estar sesgados por la población de estudio (número de primigestas, índice de masa corporal —IMC— y la edad). La causa de la preeclampsia no se conoce; sin embargo, se observa que se produce con mayor frecuencia en las mujeres nulíparas generalmente después de 20 semanas de gestación y con frecuencia al final del tercer trimestre. No parece haber una predisposición genética: el riesgo de preeclampsia se triplicó en las mujeres con un familiar de primer grado afectado.

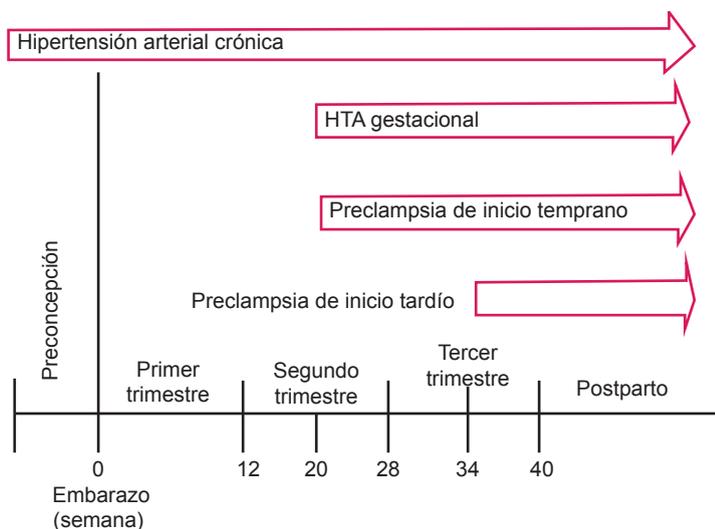
Se cree que la preeclampsia se desarrolla a partir de la interacción de dos procesos de la enfermedad: 1) enfermedad materna (vasculatura anormal, enfermedad del sistema renal o metabólica) o predisposición cardiovascular y 2) causas fetales en forma de factores placentarios. Los mecanismos exactos de estas interacciones no son claros; sin embargo, se postula que la variación de la influencia de ambos factores puede producir dos fenotipos separados de preeclampsia: un fenotipo de inicio temprano, que se asocia con una pobre placentación y la restricción del crecimiento fetal, y un fenotipo de inicio tardío, que se cree que puede no estar relacionado con causas de la placenta.<sup>27,28</sup>

En general, la aparición temprana de la preeclampsia (generalmente definida después de 34 semanas) representa 20.5 % de todos los casos, incluyendo las manifestaciones más graves.<sup>29</sup> Esta forma está ligada a una mala adaptación inmune de la placenta y se caracteriza por la dominancia simpática temprana en el sistema cardiovascular, elevados marcadores de disfunción endotelial, la invasión trofoblástica inadecuada de las arterias espirales uterinas y la aparición temprana de complicaciones fetales y la natalidad baja en peso.<sup>30-32</sup>

En contraste, la preeclampsia de inicio tardío es la más común, puesto que abarca más de 80 % de todos los casos;<sup>29</sup> se observa comúnmente en el fondo de morbilidades maternas preexistentes, como la hipertensión crónica, la enfermedad renal y la obesidad. Los fetos nacidos de un embarazo con preeclampsia de inicio tardío tienen un peso al nacer proporcionalmente mayor en comparación con los casos de preeclampsia de inicio precoz.<sup>33</sup>

### Hematoma hepático subcapular

El hematoma hepático subcapular (HSH, por sus siglas en inglés) se ha divulgado en menos del 2 % de los embarazos complicados por síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas). Se ha reportado la incidencia de HSH de 1 de cada 40 000 a 1 de cada 250 000. Esto conduce a un



**Figura 2** Espectro clínico de los trastornos hipertensivos en el embarazo

aumento en la tasa de morbilidad materna y perinatal y a la mortalidad. Los síntomas del HSH pueden representar dolor epigástrico, distensión abdominal, náuseas y vómitos. Este hematoma puede resultar en ruptura hepática y por lo tanto puede causar problemas potencialmente mortales, como la coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia renal.

### Patogénesis de la preeclampsia: factores placentarios

Durante mucho tiempo se ha investigado si hay una placenta defectuosa en la preeclampsia. Este enfoque se ha hecho debido a que la resolución natural de la enfermedad sigue al nacimiento del producto y la placenta. En un embarazo normal, las arterias espirales maternas que suministran sangre a la placenta se remodelan: hay pérdida de tejido muscular liso dentro de las arterias terminales. Esto se hace para evitar la regulación neural humoral de los vasos en reacción a un aumento del flujo del volumen de sangre de un útero grávido. Se piensa que en la preeclampsia esta remodelación es incompleta y se observa el tejido muscular liso remanente, el cual en teoría proporcionará un control regulatorio del tono vascular.<sup>34</sup> Esto podría conducir a la vasoconstricción espontánea y a la perfusión intermitente de alta velocidad en el espacio de las intravellosidades, generando la lesión isquémica por perfusión anormal,<sup>35</sup> la liberación de varios factores placentarios, una respuesta inflamatoria materna y vasoconstricción generalizada.

Varias vías de señalización han sido implicadas en la remodelación vascular anormal de la placenta, tal como la vía de señalización de *Notch*, que sirve para modular la vasculogénesis a través de la diferenciación y la función de célula a célula. Al eliminar las condiciones *Notch2* en ratones, se redujo el tamaño de los conductos sanguíneos maternos en un 30-40 % y la perfusión placentaria en un 23 %.<sup>36</sup> En las pacientes con preeclampsia, la expresión del ligando de *Notch JAG1* estuvo ausente en los trofoblastos placentarios peri y endovasculares, lo que sugiere un defecto de señalización *Notch*.<sup>36</sup> Este hallazgo ha sido reflejado por otros estudios que detectaron una reducción significativa en la reactividad inmune de las proteínas *Notch* en placentas de embarazos con preeclampsia, en comparación con el de los embarazos no afectados.<sup>37,38</sup>

Otro hallazgo histológico característico (reportado entre el 20 y el 40 % de las placentas de preeclampsia) es la aterosclerosis aguda. Esta se caracteriza por agregados de fibrina, plaquetas y células espumosas llenas de lípidos subendoteliales que obstruyen parcial o totalmente las arterias espirales.<sup>39</sup> Con base en estudios en animales,<sup>40</sup> se ha postulado que la aterosclerosis aguda se desarrolla

después de la calibración no regulada del tono vascular arterial y el diámetro de espiral que conduce a la tensión de las células endoteliales de los vasos.<sup>39</sup> Estos puntos de lesiones se convierten en un objetivo para la deposición de lípidos dentro de las paredes arteriales. Curiosamente, en el examen post mortem de las mujeres que han muerto a causa de la preeclampsia no se encontraron estas lesiones de aterosclerosis, lo que sugiere una resolución rápida, posiblemente después de la entrega y el derramamiento de la decidua.<sup>41</sup>

Cabe señalar que la aterosclerosis y el remodelado vascular incompleto no son específicos de la preeclampsia y también se encuentran en algunos casos aislados de restricción del crecimiento intrauterino, hipertensión inducida por el embarazo, en la diabetes mellitus e incluso en el embarazo normal.<sup>39,42</sup>

También se ha planteado la hipótesis de que los fragmentos que se desprenden de la placenta desencadenan una respuesta inmune y producen un estado mayor de inflamación en comparación con la que se observa comúnmente en el embarazo normal. Se cree que esta respuesta inmune anormal se manifiesta en preeclampsia.<sup>26</sup> Las interacciones entre las células *T* reguladoras CD4 + y las células asesinas naturales uterinas están implicadas en el reconocimiento de los antígenos fetales y en facilitar el crecimiento de la placenta. La falta de esto conduce al aborto, mientras que el fracaso parcial se asocia con una peor placentación, perfusión disfuncional útero-placentaria y la activación inmune crónica procedente de la placenta. Las células *T* circulantes reguladoras CD4 + disminuyen, mientras que células *T* 17 auxiliares (que son reguladas incluso en varias enfermedades autoinmunes) se incrementan en las mujeres con preeclampsia.<sup>43,44</sup>

### Patogénesis de la preeclampsia: la disfunción endotelial

Se cree que en la preeclampsia el endotelio materno es un objetivo importante para los factores placentarios derivados que son liberados en respuesta a la isquemia placentaria o a los mecanismos inmunológicos.

El endotelio vascular se adapta a un aumento del volumen plasmático del embarazo a través de la liberación de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, pero en la preeclampsia las alteraciones endoteliales mantienen un estado de vasoconstricción generalizada. Las alteraciones en los niveles circulantes de muchos factores de la disfunción endotelial y la lesión han sido reportadas en las mujeres que desarrollan preeclampsia,<sup>45-47</sup> hasta varias semanas antes de la aparición de la enfermedad manifiesta. Dos de esos factores son la Fms tirosina quinasa 1 (sFlt-1) y la endoglina soluble (sENG). El aumento de los niveles

de sFlt-1 reduce la biodisponibilidad de VEGF libre y PlGF, factores que estimulan la angiogénesis y mantienen la integridad endotelial. Los niveles de sFlt-1 están fuertemente correlacionados con la gravedad de la preeclampsia.<sup>32,48,49</sup> Un estudio piloto en el que se eliminó la sFlt-1 de la circulación de las mujeres con preeclampsia a través de la aféresis se asoció con la reducción de la presión arterial y de la proteinuria y con el aumento de la duración de la gestación.<sup>50</sup>

Se cree que la sENG pone en peligro la unión del factor de crecimiento transformante 1 con los receptores endoteliales, lo cual disminuye la vasodilatación derivada del óxido nítrico endotelial.<sup>2</sup> La introducción simultánea de adenovirus que portan tanto sFlt-1 y sENG en ratas preñadas produce hipertensión grave, proteinuria y los niveles similares de enzimas hepáticas elevados a los de la manifestación de preeclampsia en los seres humanos.<sup>51</sup>

En el embarazo, la adaptación fisiológica se acompaña por un aumento en la producción de óxido nítrico (NO) y el aumento de la capacidad de respuesta de las células musculares lisas vasculares al NO.<sup>52,53</sup> El NO produce vasodilatación para contrarrestar la vasoconstricción causada por la activación del sistema nervioso simpático y del SRAA y es también un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y la activación tanto por mecanismos dependientes del monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) y cGMP-independientes.<sup>54,55</sup> El equilibrio entre fuerzas prooxidantes y antioxidantes en las células endoteliales puede estar influenciado por el óxido nítrico y la reducción de la biodisponibilidad puede contribuir al desarrollo del estrés oxidativo, como se observa en la preeclampsia. Esto produce de manera endógena inhibidores competitivos de la óxido-nítrico-sintasa (NOS), que no se producen por escisión enzimática de la L-arginina. Valores incrementados de estos inhibidores se han encontrado en pacientes con alta resistencia a la circulación placentaria en riesgo de preeclampsia, con restricción del crecimiento intrauterino o ambos.<sup>56</sup>

### Patogénesis de la preeclampsia: adaptación cardiovascular materna

La placenta como órgano causal puede explicar convincentemente algunas manifestaciones de la preeclampsia, pero no es relacionable con los casos en que la hipertensión y la proteinuria se desarrollan tarde en el embarazo en asociación con productos normales o grandes. En algunos casos raros, la preeclampsia se ha informado después del parto, lo cual no encaja con una "teoría de la placenta". En tales escenarios, se cree que la predisposición a la disfunción cardiovascular

materna es la etiología de la preeclampsia, por medio de la interacción con la placenta y la disfunción endotelial.

En un estudio de más de 7000 mujeres se encontró que en el primer trimestre (entre 11 y 13 semanas) fueron significativamente mayores la presión arterial sistólica central, la velocidad de la onda de pulso y el índice de aumento de la aorta (AIX) en mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia, en comparación con los casos controles normales.<sup>57</sup> Varias semanas antes de la aparición de los síntomas clínicos, de inicio tardío para la preeclampsia, pueden ser caracterizados por un estado hiperdinámico muy bajo con la resistencia periférica y un alto gasto cardiaco, con grandes diámetros del ventrículo izquierdo y un mayor volumen de accidente cerebrovascular en comparación con la normalidad de embarazos.<sup>58,59</sup> Por el contrario, la enfermedad de inicio temprano se denota por un estado hipovolémico con bajo gasto cardiaco y la resistencia periférica elevada con diámetros ventriculares izquierdos más pequeños, lo que sugiere un estado insuficientemente de gasto con sobrecarga de presión.<sup>58,59</sup>

Los casos de restricción del crecimiento fetal asociado a preeclampsia tienen menor índice cardiaco y mayor resistencia periférica en comparación con embarazos no afectados.<sup>59</sup> Por otra parte, con las evaluaciones longitudinales en el primer trimestre (entre 5 y 8 semanas) se encontró que los embarazos con restricción del crecimiento tuvieron un aumento significativamente menor en el gasto cardiaco al principio del embarazo, en comparación con los casos controles.<sup>60</sup> Esto sugiere la adaptación defectuosa materna: una respuesta disminuida a las crecientes demandas fisiológicas del embarazo. El momento es significativo, ya que se produce semanas antes de que se desarrolle una circulación útero-placentaria funcional.

También es posible que el estado cardiovascular materno se refleje por la aparición de la forma de onda en el Doppler de la arteria uterina y el aumento de impedancia.<sup>61,62</sup> El elevado índice de pulsatilidad de la arteria uterina por Doppler tanto en el primer y segundo trimestre y las muescas de la forma de onda en el segundo trimestre tienen un valor predictivo positivo pobre para la preeclampsia en cualquier gestación, aunque estos son más sensibles para la enfermedad de aparición temprana.<sup>63-65</sup> El refinamiento de los modelos predictivos para integrar factores maternos como parámetros vasculares mejora la predicción en todas las gestaciones. Esto se explica, en parte, por la influencia de factores no placentarios en la adaptación cardiovascular materna y la aparición de la forma de onda.<sup>62</sup> Una resistencia de la arteria uterina alta a mediados de trimestre se ha observado para distinguir los diferentes fenotipos de preeclampsia: índice de

resistencia arterial > percentil 90 de inicio temprano, de inicio tardío y los controles fueron 63.6, 15.5 y 8.8 %, respectivamente. La aparición tardía de la preeclampsia, la menos frecuente fue el peso al nacer < percentil 10 ( $p < 0.05$ ).<sup>66</sup>

En general, la ocurrencia de preeclampsia tiene patrones hemodinámicos detectables, lo que puede reflejar una mala adaptación fisiológica al embarazo. Utilizando este modelo, dos condiciones claramente diferentes pueden ser identificadas:<sup>58</sup> 1) una alta resistencia periférica, un estado de bajo gasto cardiaco asociado principalmente con preeclampsia de aparición temprana (por lo general en relación con la restricción del crecimiento); 2) una resistencia periférica baja, con alto gasto cardiaco asociado principalmente con la preeclampsia de inicio tardío, en la que la restricción del crecimiento es menos común y la distribución del peso al nacer puede estar sesgada hacia los bebés más grandes.

También está la hipótesis de que en lugar de una mala adaptación, un subgrupo de las mujeres tenga un riesgo predeterminado para la enfermedad cardiovascular y la continuidad de este riesgo se manifiesta como la preeclampsia o hipertensión gestacional en respuesta a las crecientes demandas de embarazo. Esta idea es apoyada por estudios que muestran asociaciones significativas entre los factores de riesgo cardiovascular, la preeclampsia y el preembarazo, como, por ejemplo, los niveles altos de triglicéridos, las lipoproteínas de baja densidad, el colesterol y la hipertensión esencial.<sup>67</sup> Además, los estudios epidemiológicos de seguimiento demuestran que las mujeres que tenían preeclampsia tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedad cardiaca y accidente cerebrovascular extrapolado de 10 y 30 años,<sup>68,69</sup> y este riesgo es aún mayor si la preeclampsia era grave o de aparición temprana.<sup>70</sup> Un gran estudio de cohorte retrospectivo ha demostrado que las mujeres que desarrollan preeclampsia en el embarazo tienen un incremento del doble riesgo de cardiopatía isquémica en los próximos 15 a 19 años.<sup>71</sup>

### Manifestación y complicaciones de la enfermedad

Las mujeres con preeclampsia son generalmente asintomáticas cuando la enfermedad se inicia. La ausencia de los signos “clásicos” de la hipertensión, la proteinuria y el edema no excluyen el diagnóstico; como en la práctica, la preeclampsia se diagnostica cuando hay una constelación de características reconocidas. Es la asociación de la hipertensión con estas características la que permite la distinción de preeclampsia de hipertensión crónica y gestacional.

Un aumento repentino en la presión arterial por encima de un umbral crítico ( que comúnmente podría ser una presión arterial media > 150 mm Hg) puede causar daño arterial agudo, especialmente en el sistema nervioso central, que es particularmente sensible a la patología hipertensiva. La causa más común de muerte en la preeclampsia es la pérdida de la autorregulación cerebral, la cual conduce a una hemorragia cerebral. Una complicación grave y poco frecuente de la preeclampsia es la eclampsia, una forma de encefalopatía hipertensiva que se define como convulsiones tónico-clónicas (gran mal) que ocurren en asociación con las características de la preeclampsia. La eclampsia puede estar asociada con el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico con vasoespasmo cerebral o edema. La ceguera cortical (normalmente reversible) está bien descrita, aunque no es rara la asociación con preeclampsia/eclampsia. La hipertensión aguda durante el embarazo o después del parto puede afectar la autorregulación cerebral, lo cual deja daño permanente y puede dar paso a la muerte.

Otras complicaciones sistémicas incluyen el deterioro de la función renal en forma de reducción del aclaramiento de ácido úrico e hipofiltración glomerular. Un aumento de ácido úrico en plasma es una señal temprana de la preeclampsia, pero no siempre se demuestra, lo que refleja la heterogeneidad de la enfermedad.

La hipoalbuminemia provoca una presión osmótica coloide baja, lo que altera el transporte de fluidos a través de los capilares, por lo que el sistema vascular en la preeclampsia se convierte en una mala distribución de líquido en los espacios intersticiales, o “fugas”, del compartimiento vascular, lo que lleva a la depleción intravascular y posiblemente a la vasoconstricción. El líquido extravascular conduce a complicaciones poco frecuentes, como la ascitis y el edema pulmonar. Cerca de 10 y 15 % de los casos de preeclampsia puede ocurrir sin edema (“preeclampsia seca”) y se reconoce que se asocia con una mayor mortalidad perinatal.<sup>26</sup>

La disfunción hepática, como una característica de la preeclampsia, inicialmente puede incidir en la presencia de vómitos y dolor epigástrico y puede progresar a la ictericia e insuficiencia hepática. El sistema de coagulación que normalmente se activa en el embarazo (un estado de “hipercoagulabilidad”) es exagerado en la preeclampsia. Hay una mayor activación de las plaquetas, del tamaño y decremento en su vida útil. Hay acentuación de hipercoagulabilidad del embarazo normal (por ejemplo, reducción de antitrombina III, proteína S y C), que puede en algunos casos descompensarse en CID. La CID es particularmente grave si hay afectación hepática concomitante. Si ambas están presentes con la hemólisis, la sigla

HELLP se ha utilizado para identificar la presencia de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo recuento de plaquetas. El síndrome HELLP es una complicación peligrosa que se caracteriza por dolor epigástrico y tiene una tasa de mortalidad materna que oscila entre el 4 y el 15 %.<sup>72</sup>

Un diagnóstico de preeclampsia requiere ingreso hospitalario, dado el potencial que tiene el trastorno para empeorar rápidamente la salud de la paciente y el aumento del riesgo de desprendimiento de la placenta, especialmente cuando se desarrolla superpuesta a hipertensión crónica.<sup>73</sup> El nacimiento del producto sigue siendo “la cura” conocida. Al término, la inducción del trabajo de parto o cesárea tiene indicación.<sup>24</sup> Los intentos para prolongar la gestación para reducir el riesgo de morbilidad neonatal por una gestión óptima de la presión arterial deben llevarse a cabo si el embarazo tiene más de 34 semanas y hay una buena respuesta clínica al tratamiento. Se permite que continúe la gestación si la presión arterial es controlada lo suficiente, si no hay signos de complicaciones maternas que amenazan la vida (tales como CID, HELLP, eclampsia) y si la monitorización fetal es tranquilizadora.

Después del diagnóstico, las mujeres deben recibir un registro de la presión arterial normal y el seguimiento de la urea y la creatinina sérica, el ácido úrico, la hemoglobina, el recuento de plaquetas, la función hepática y la coagulación si hay trombocitopenia presente. Debe ser realizado el examen de flujo sanguíneo Doppler de la arteria uterina, buscando sobre todo para las formas de onda de alta resistencia en las arterias uterinas; dichas formas de onda predicen la restricción del crecimiento intrauterino asociado y el desprendimiento de la placenta.

Debe evitarse la reposición excesiva de líquidos, ya que esto puede agravar el edema intersticial. Una producción de orina tan baja como 10 mL por hora puede ser aceptable. A fin de evitar la enfermedad tromboembólica venosa (TED, por sus siglas en inglés), se llevará a cabo la trombopprofilaxis con medias compresivas y se debe administrar heparina de bajo peso molecular.

No hay cura farmacológica para la preeclampsia. La terapia se dirige hacia el abordaje de la hipertensión. La elección de agentes farmacológicos para el tratamiento de la preeclampsia y otros trastornos hipertensivos en el embarazo son similares y por lo tanto se elaboran en una sección separada y se resumen en los cuadros I y II.

Específicamente para la preeclampsia, el objetivo debe ser la reducción de la presión arterial usando lentamente la terapia oral a un objetivo de 140-150 / 80-100 mm Hg.<sup>24</sup> No hay evidencia de que un control más estricto (< 140/90 mm Hg) dé resultados mejores, y la reducción rápida de la presión arterial media en

25 % podría dar lugar a la hipoperfusión final materna (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o puede afectar la placenta, la perfusión y el crecimiento fetal.

### La hipertensión crónica en el embarazo

La hipertensión crónica se diagnostica, ya sea por la historia médica preexistente o por una lectura de presión arterial elevada (> 140/90 mm Hg) en la primera mitad del embarazo. Complica aproximadamente el 3 % de todos los embarazos, la mayoría de los cuales corresponde a hipertensión esencial. Ocasionalmente, la hipertensión secundaria puede ser diagnosticada de *novo* en el embarazo y es la causa más frecuente de la enfermedad renal intrínseca. Otras causas, como el feocromocitoma, el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de Cushing y la coartación aórtica, deben ser investigadas y excluidas.

La disminución fisiológica de la presión arterial en el embarazo temprano y el aumento de la presión arterial después de la gestación son exagerados en mujeres con hipertensión crónica. Por lo tanto, se pueden presentar con una normotensión en las visitas iniciales de embarazo y ser diagnosticadas erróneamente con hipertensión gestacional más tarde.

El mayor riesgo de hipertensión crónica en el embarazo es el desarrollo de la preeclampsia superpuesta, dado que el riesgo se quintuplica en comparación con una persona normotensa. Por su parte, la hipertensión crónica también se asocia con morbilidad adversa para la madre y el feto: el riesgo general de desarrollar eclampsia se incrementa 10 veces, y hay un aumento de tres veces en la muerte fetal y de 2.5 veces en cuanto a la posibilidad de tener un parto pretérmino.<sup>74</sup>

Los signos de preeclampsia superpuesta sobre la hipertensión crónica son los mismos que en la preeclampsia aislada, excepto que los niveles de presión arterial comienzan a elevarse desde una línea de base superior. En la diferenciación de ambas condiciones, generalmente con hipertensión crónica, no hay ningún cambio en la presión sanguínea desde la línea base, ningún aumento en los niveles de urato plasmático materno (valores por debajo de 0.30 mmol/L poco probables en preeclampsia) y no hay proteinuria significativa.

### Abordaje clínico

Antes de la concepción, hay un desconocimiento generalizado de que una mayoría de los fármacos antihipertensivos que se utilizan comúnmente son teratogénicos y por lo tanto se continúan usando. Sin

**Cuadro I** Agentes farmacológicos para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión en el embarazo

Tratamiento farmacológico	Dosis, todos los días (oral)	Notas	Contraindicación
<b>Betabloqueantes de los receptores</b>			
Labetalol	100 mg-2.4 g, 2 o 3 dosis divididas al día	Ninguna asociación obvia con anomalías congénitas Puede disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar la respuesta fetal al estrés hipóxico Genera una disminución de la frecuencia cardíaca fetal Puede asociarse con hipoglucemia neonatal en dosis más altas	Asma Insuficiencia cardíaca congestiva Bradicardia materna severa
Atenolol	25-50 mg, una vez al día	Se lo relaciona con bajo peso al nacer cuando se empezó a administrar en el primer trimestre	
<b>Alfabloqueante</b>			
Metildopa	250 mg-3 g, 2 o 3 dosis divididas al día	Fármaco de elección según el grupo de trabajo NHBPEP Ninguna asociación obvia con anomalías congénitas Perfil bien documentado de seguridad de hasta 7.5 años de los lactantes expuestos Se la asocia con hipotensión leve en los bebés en los primeros dos días de vida Puede causar anemia hemolítica autoinmune	Enfermedad del hígado Porfiria aguda Precaución en la depresión (metildopa)
Clonidina	150 mcg-1.5 mg, 3 dosis divididas al día	Los datos de seguridad son comparables a los de la metildopa, pero no hay datos de seguimiento a largo plazo	
<b>Bloqueadores de los canales de calcio</b>			
Nifedipina (liberación modificada)	20-80 mg, 2 tomas al día	Ninguna asociación obvia con anomalías congénitas Los efectos secundarios incluyen dolor de cabeza y enrojecimiento Puede inhibir el trabajo Posibles acciones sinérgicas con el sulfato de magnesio	
Amlodipino	5-10 mg, una vez al día	No hay informes en el embarazo humano La lactancia materna no se recomienda, dado que se desconoce si hay excreción en la leche	Estenosis aórtica avanzada
Verapamilo	240-480 mg, 2-3 dosis divididas al día	Ninguna asociación obvia con anomalías congénitas	
<b>IECA / ARA II</b>			
Están contraindicados en el embarazo. Están relacionados con la pérdida fetal en animales. En el embarazo humano, están relacionados con abortos involuntarios, defectos cardíacos, fetopatía, anuria neonatal, hipoplasia craneal neonatal			

embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) deben evitarse, ya que están asociados con anomalías fetales, agenesia renal y particularmente con abortos en el primer trimestre.<sup>75,76,77</sup> Hacia la semana 12 de embarazo, la disminución de la presión arterial en el embarazo normal por lo general significa que el tratamiento antihipertensivo puede suspenderse temporalmente hasta que la presión arterial se eleve de nuevo, por lo general en el tercer trimestre.

Aunque no hay estudios controlados con placebo que estén disponibles, los datos históricos sugieren

que el tratamiento de la hipertensión crónica grave en el embarazo reduce los riesgos maternos y fetales. Sin embargo, no hay evidencia clara de que la reducción de la presión arterial reduzca el riesgo de desarrollar preeclampsia.<sup>78</sup> El nivel de umbral de consenso para el tratamiento se divide entre los tratamientos recomendados en un nivel superior a 160/100 o 140/90 mm Hg. Dadas las potenciales preocupaciones sobre la reducción excesiva de la PA, se debe realizar una cuidadosa consideración de los casos individualmente. En general, la terapia debe iniciarse si las lecturas se acercan a 160/100 mm Hg. El objetivo de presión arterial es menos claro, pero una guía razonable sería

**Cuadro II** Agentes farmacológicos para el control de la hipertensión aguda severa/crisis hipertensiva

Drogas	Dosis	Notas
Hidralazina	Bolo: 5 mg seguidos de 5-10 mg cada 20-30 minutos o infusión de 0.5 a 10 mg por hora	Fármaco de elección del grupo de trabajo NHBPEP Algunos asociación con sufrimiento fetal conduce a partos quirúrgicos
Labetalol	50 mg por vía intravenosa durante al menos 1 minuto, repetidos después de 5 minutos a una dosis máxima de 200 mg	Menor incidencia de efectos secundarios maternos, como los episodios de hipotensión aguda y la bradicardia materna
Nifedipino (acción corta)	10-30 mg dosis oral, repetir en 45 minutos si es necesario	Bradicardia fetal asociada con hipotensión aguda grave Preparaciones de acción prolongada preferidas. Las preparaciones de acción corta no son aprobadas por la FDA de los Estados Unidos o el BNF del Reino Unido para el manejo de la hipertensión
Nitroprusiato	Infusión constante de 0.5-1.5 mcg/ kg/min	Solo considerado para la hipertensión grave que es una amenaza para la vida La toxicidad del cianuro es posible si se usa durante más de 4 horas Además hay riesgo de síncope cardioneurogénica

aspirar a una presión arterial de 130/150 / 80/100 mm Hg. La elección de las drogas está dictaminada por consideraciones fetales. La metildopa puede preferirse, ya que sus efectos fetales están más claramente definidos; posteriormente, se usarán otras terapias antihipertensivas.

A diferencia de la preeclampsia, las mujeres no tienen que ser hospitalizadas en una unidad de obstetricia para el diagnóstico, ya que no hay pruebas concluyentes de que la preeclampsia predispone al desprendimiento de la placenta.<sup>79</sup> La admisión y la terapia intravenosa para la hipertensión severa no controlada (sin preeclampsia superpuesta) es rara y la presión arterial puede ser razonablemente controlada con fármacos orales.

### Hipertensión inducida por el embarazo

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es la hipertensión “sin proteinuria” significativa que se desarrolla después de 20 semanas de gestación del embarazo. A veces se observa en el contexto de la solución hipertensión crónica en el primero y segundo trimestres debido a los cambios fisiológicos normales en el embarazo, seguida por un desenmascaramiento en el tercer trimestre, lo que lleva a un diagnóstico presuntivo de preeclampsia. En general, se espera que la presión arterial de las mujeres con preeclampsia se normalice después del parto o en el puerperio.

Hay mucho sobre la etiología de la HIE que sigue siendo desconocido. Es posible que esta hipertensión esté dentro del espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo y, por lo tanto, que se trate de una conti-

nuación de la preeclampsia, o de una entidad separada con su propia patología, o también que estemos ante una forma exagerada de adaptación a los cambios cardiovasculares en el embarazo para mantener la perfusión placentaria conforme la gestación avanza.

La mayoría de las mujeres con preeclampsia tienen buenos resultados maternos y fetales. Sin embargo, la HIE puede convertirse en preeclampsia (se diagnostica cuando se presenta proteinuria significativa) en el 15-20 % de los embarazos.<sup>80</sup> Hay sugerencias en la literatura de que cuando la HIE se diagnostica antes de 35 semanas es más predictiva para diagnosticar posteriormente el desarrollo de la preeclampsia a medida que el embarazo progresa.<sup>81</sup> La identificación de este subgrupo es significativa, ya que estos embarazos tienen un mayor riesgo de muerte fetal, parto prematuro y bajo peso al nacer en comparación con la misma HIE o con embarazos no afectados.<sup>82</sup>

La HIE severa (definida como la hipertensión > 160/110 mm Hg en dos mediciones separadas) se asocia con un aumento de los resultados perinatales adversos (productos pequeños para la edad gestacional al nacer y la prematuridad) en comparación con la preeclampsia con lecturas de presión arterial más bajas.<sup>83</sup> Esto se sustenta en un estudio anterior, en el que la presión arterial diastólica alta está asociada con una alta mortalidad perinatal.<sup>84</sup>

### Abordaje terapéutico

Las guías NICE recomiendan el umbral de tratamiento para la HIE como > 150/100 mm Hg (hipertensión moderada); esto es similar al umbral para la preeclampsia.<sup>24</sup> Sin embargo, el abordaje de la HIE bien

controlada se lleva a cabo con frecuencia de forma ambulatoria, en comparación con este último.

### Tratamiento farmacológico de los trastornos hipertensivos en el embarazo

Al elegir un fármaco antihipertensivo para su uso en el embarazo, la principal consideración, además de la eficacia y los efectos adversos en la madre, es el riesgo de teratogenicidad. Esta es contemplada en las mujeres con hipertensión crónica como la mayor ventana de riesgo hasta las 13 semanas de gestación, cuando la organogénesis está ocurriendo. Por esta razón, los agentes que fueron ampliamente utilizados en pacientes con una mayor edad antes de que hubiera preocupaciones de teratogenicidad fueron planteados y tienden a ser los agentes de apoyo principal con los registros de aquellos que han sido probados como “de seguridad”. Asimismo, los agentes más antihipertensivos están sin licencia para su uso en el embarazo, dado que no se han realizado estudios de seguridad y eficacia. No obstante, los fármacos administrados en las últimas etapas del embarazo todavía pueden afectar el crecimiento fetal y el bienestar, mientras que los fármacos administrados cerca del momento del parto pueden tener efectos prolongados en el recién nacido. Las consideraciones de iniciar o continuar el uso de un agente farmacológico en el embarazo, por lo tanto, deben tomar en cuenta un agente que pueda ser utilizado para prolongar el embarazo de forma segura tanto tiempo como sea posible, con la exposición fetal mínima en el útero y con transferencia vertical mínima durante la lactancia.

Varias directrices nacionales e internacionales se han publicado para guiar la elección de agentes antihipertensivos durante el embarazo.<sup>85</sup>

### El tratamiento oral para los trastornos hipertensivos en el embarazo

Para los niveles menos graves de la hipertensión, la alfametildopa, los antagonistas del calcio y los bloqueadores beta se utilizan universalmente y de manera rutinaria como drogas de primera y de segunda línea.<sup>85</sup>

Existe una extensa base de datos sobre el uso de la metildopa, un falso transmisor y alfa-2-agonista, y no parece haber ningún riesgo fetal o neonatal con el tratamiento. El peso al nacer, las complicaciones neonatales y el desarrollo durante el primer año fueron similares tanto en los niños expuestos a la metildopa como en aquellos del grupo placebo.<sup>86</sup> Lo mismo sucedió con la inteligencia y el desarrollo neurocognitivo a los 7.5 años de edad en niños cuyas madres fue-

ron tratadas con metildopa.<sup>87</sup> El control de la presión arterial es gradual en un lapso de seis a ocho horas debido al mecanismo de acción indirecta. En comparación con la metildopa, el labetalol fue más rápido y más eficiente en el control de la presión arterial en la HIE, con una tendencia hacia una menor tasa de intervención (cesárea o inducción del trabajo de parto), la reducción en la aparición de proteinuria, además de que fue mejor tolerado.<sup>88</sup> Los efectos adversos del alfa-2-agonista central incluyen una disminución de la agudeza mental y alteraciones del sueño, lo que lleva a una sensación de fatiga o depresión en algunos pacientes. Esto es particularmente pertinente en los pacientes en riesgo de depresión postparto. La clonidina, un agonista alfa-2-selectivo, actúa de manera similar y es comparable con la metildopa en cuanto a seguridad y eficacia, pero se reportan más alteraciones del sueño en los recién nacidos que fueron expuestos en el útero.<sup>89</sup>

El ya mencionado labetalol es un fármaco común de primera o segunda línea que tiene acciones bloqueantes beta-1, beta-2, propiedades de los receptores adrenérgicos alfa-1-bloqueo y una acción directa sobre la vasodilatación. Las concentraciones máximas en la sangre se producen en una hora en pacientes embarazadas, y el rango de vida media en plasma en el tercer trimestre es de 1.7-5.8 horas. Cuando se administra en las primeras etapas de la HIE, el labetalol puede enlentecer la progresión de la preeclampsia. El uso de atenolol es controvertido, ya que algunos de los primeros estudios mostraron una asociación significativa con menor peso al nacer y una proporción considerablemente mayor de los productos para la edad gestacional.<sup>90-92</sup> Un metaanálisis de 13 estudios caso-control o de cohorte de base poblacional sobre el uso de betabloqueantes en el primer trimestre del embarazo no mostró aumento de las probabilidades de todas o las principales anomalías congénitas (razón de momios [RM] = 1.00, intervalo de confianza [IC] de 95 % 0.91-1.10; cinco estudios). Sin embargo, en los análisis que examinan las malformaciones de órganos específicos, hubo un aumento de las probabilidades de defectos cardiovasculares (RM = 2.01, IC 95 % 1.18-3.42; cuatro estudios), labio leporino/paladar hendido (RM = 3.11, IC 95 % 1.79-5.43; dos estudios) y los defectos del tubo neural (RM = 3.56, IC 95 % 1.19-10.67).<sup>93</sup> La causalidad es difícil de establecer, dado el pequeño número de estudios heterogéneos.

Los bloqueadores de los canales del calcio (BCC) han demostrado en ratas preñadas un aumento de la prevalencia de defectos digitales y de las extremidades; sin embargo, una gran revisión de casos y controles en humanos no ha demostrado una asociación con una mayor prevalencia de anomalías congénitas en los hijos expuestos a los BCC en el útero.<sup>94-96</sup> La

nifedipina de acción corta (liberación inmediata) y formulaciones de acción prolongada se usa comúnmente para el tratamiento de crisis de hipertensión severa, así como para el control a largo plazo de la hipertensión no severa en el embarazo, aunque se ha informado que la nifedipina de acción corta se asocia con episodios de hipotensión materna y sufrimiento fetal.<sup>97,98</sup> Efectos secundarios maternos de BCC incluyen taquicardia, palpitaciones, edema periférico, dolor de cabeza y enrojecimiento facial.<sup>99</sup> Una preocupación con el uso de los BCC en la preeclampsia se refiere al uso concomitante del sulfato de magnesio para prevenir las convulsiones. Se observaron efectos aditivos entre la nifedipina y el sulfato de magnesio en unos pocos casos, lo cual dio lugar a bloqueo neuromuscular, depresión miocárdica o colapso circulatorio.<sup>100,101</sup> Sin embargo, una evaluación reciente ha sugerido que pueden utilizarse juntos sin mayor riesgo en la madre.<sup>102</sup>

Contrario a las clases de fármacos anteriores, los IECA y los ARA II son los dos fármacos de clase D de acuerdo con las clasificaciones de la Food Drug Administration de los Estados Unidos (FDA), aunque estos generalmente son tratados como contraindicaciones absolutas durante todo el embarazo a causa de la toxicidad fetal relacionada. El uso de estos agentes ha sido reportado en asociación con aborto involuntario, muerte intrauterina y malformaciones congénitas, así como en la insuficiencia renal del feto en particular.<sup>103-105</sup> Se cree que la causa de los defectos asociados está relacionada con la hipotensión fetal que se desarrolla, así como con la reducción del flujo sanguíneo renal en el feto y la interrupción del desarrollo prenatal del sistema fetal uropoietico como resultado de la supresión en el sistema renina-angiotensina fetal.<sup>105,106</sup> El riesgo de uso en el primer trimestre es poco claro y se cree que es similar al de otros agentes antihipertensivos,<sup>75</sup> aunque se ha informado de un riesgo relativo de 2.71 para malformación congénita cuando los fetos fueron expuestos en el primer trimestre.<sup>104</sup> Como tal, es mejor evitarlos y a las mujeres que asisten a la consulta prenatal se les debe administrar un agente alterno.

En las pacientes con hipertensión crónica, los diuréticos que se administraron antes del embarazo se pueden continuar a lo largo de este proceso, con un intento de disminuir la dosis; asimismo, se pueden utilizar en combinación con otros agentes, especialmente para las mujeres con hipertensión sensible a la sal. La contracción de volumen suave con tratamiento diurético puede provocar hiperuricemia y al hacerlo puede invalidar los niveles de ácido úrico en suero como marcador para el diagnóstico de preeclampsia. La espironolactona no es recomendable debido a sus efectos antiandrogénicos observados en un modelo

animal (embriogénesis), aunque esto no se repitió en un caso clínico comunicado.<sup>107</sup>

### Antihipertensivos intravenosos para crisis aguda

La hidralazina sigue siendo una opción popular de primera línea para el abordaje de las crisis hipertensivas en el embarazo, así como para el tratamiento de mantenimiento. Es un potente vasodilatador arteriolar y venodilatador, cuyo mecanismo no se conoce a pesar de que relaja el músculo liso vascular arteriolar, con lo que produce una reducción en la resistencia vascular periférica, así como vasodilatación. Para la concentración plasmática máxima bastan 30 minutos; además este vasodilatador ofrece efectos hipotensores con duración de hasta ocho horas. Con la administración parenteral, el inicio de la acción ocurre en un lapso de 10 a 20 minutos y puede durar hasta cuatro horas. La hidralazina cruza la placenta libremente y también aparece en pequeñas cantidades en la leche materna. La actividad de la renina plasmática se incrementa, lo que puede conducir a edema. La vasodilatación no es generalizada, con dilatación venosa mínima y, por lo tanto, hay menos incidencias frecuentes de hipotensión postural. Los pacientes a los que se les administra hidralazina por vía intravenosa a menudo experimentan disnea, dolor de cabeza, palpitaciones y alteraciones del sueño.

Hasta la fecha, no hay reportes de los efectos teratogénicos de esta droga; sin embargo, hay datos mínimos en su uso en el primer trimestre. Los efectos hemodinámicos de la hidralazina son más pronunciados en pacientes con preeclampsia, lo cual conduce a más casos de sufrimiento fetal, en comparación con la administración en pacientes con HIE. Del mismo modo, la hidralazina tiene un efecto más dramático cuando se utiliza en la HIE en comparación con las pacientes con hipertensión crónica en el embarazo. Por lo tanto, las dosis más bajas y el control gradual de reducción de la presión arterial deben emplearse dependiendo del diagnóstico.

En un pequeño estudio de 24 pacientes que recibían hidralazina se demostró que esta se asocia con más casos de sufrimiento fetal que requieren el parto por cesárea.<sup>108</sup> Sin embargo, en otro estudio más amplio se observó que bolos de hidralazina de hasta 5 mg se repiten cada 15 minutos para lograr un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) de 125 mm Hg. La hidralazina se administró sin diferencias significativas en la condición del feto tanto en el grupo con tratamiento como en el grupo sin tratamiento<sup>109</sup> y con un buen control de la presión arterial materna; el protocolo administrativo previsto fue respetado.

El labetalol es otro medicamento de uso frecuente en la crisis hipertensiva aguda del embarazo. Sin embargo, el uso de labetalol intravenoso cerca del parto se ha asociado con algunos casos de bradicardia neonatal, hipotonía, dificultad respiratoria, hipoglucemia, colapso circulatorio y problemas de alimentación.<sup>110,111</sup> Para la hipertensión severa, se ha observado que el labetalol intravenoso produce menos síntomas maternos (hipotensión, palpitaciones o taquicardia) que la hidralazina intravenosa, pero está más asociado con bradicardia fetal.<sup>112,113</sup> Un metaanálisis de 24 ensayos no encontró diferencias significativas entre el labetalol parenteral y la hidralazina, fuera en la eficacia o perfil de seguridad en el contexto de su uso en la hipertensión grave.<sup>114</sup> Del mismo modo, en una revisión sistemática de 15 ensayos controlados aleatorios sobre el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo y el postparto se informó que la nifedipina, el labetalol y la hidralazina lograron el éxito del tratamiento similar en la mayoría de las mujeres, sin diferencias en los resultados maternos o fetales adversos.<sup>115</sup>

### Sulfato de magnesio

Sería factible implementar la intervención para tratar con sulfato de magnesio a las mujeres con preeclampsia. La dificultad reside en encontrar la forma de definir la severidad de la preeclampsia. Los casos de bajo riesgo, si se toma en cuenta el elevado número necesario a tratar, pueden no ser candidatos adecuados para el tratamiento con sulfato de magnesio; sin embargo, en la actualidad no hay definiciones claras. Lo que sí es un hecho es que se sigue indicando en pacientes con preeclampsia de alto riesgo convulsivo.

### Posibles nuevas terapias

La mayoría de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos sobre la prevención y el tratamiento de los trastornos hipertensivos en el embarazo se han centrado en la preeclampsia, con base en lo que se piensa de relacionarse con la fisiopatología de la enfermedad (deficiencia de la biodisponibilidad de óxido nítrico, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y los factores de riesgo cardiovascular materno).

El papel regulador del estrés oxidativo en la preeclampsia, junto con el fomento de datos *in vivo*, presentó la hipótesis de que las vitaminas antioxidantes podrían tener un potencial terapéutico. Sin embargo, los ensayos clínicos de las vitaminas C y E no mostraron reducción en la incidencia de la preeclampsia en mujeres con riesgo.<sup>116,117</sup> Esto ha sido confirmado con

las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de ensayos que evaluaron una combinación de estas vitaminas.<sup>118,119</sup> Es importante destacar que se han planteado las cuestiones relativas a la seguridad de la administración de vitaminas C y E.

El número de mortinatos de más de 24 semanas, la necesidad de sulfato de magnesio o la terapia antihipertensiva intravenosa, así como la incidencia de hipertensión gestacional se han observado en las mujeres que recibieron las vitaminas C y E en comparación con el placebo,<sup>117</sup> a pesar de que las dosis diarias de vitaminas combinadas estuvieron por debajo de la dosis máxima recomendada por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos.<sup>120</sup> Se piensa que los suplementos de vitamina E pueden favorecer una respuesta proinflamatoria (Th1) en la interfase materno-fetal y por lo tanto influyen en los resultados adversos del embarazo.<sup>121</sup> Por lo tanto, las vitaminas C y E no pueden ser recomendadas en la profilaxis o tratamiento de la preeclampsia.

Una deficiencia de biodisponibilidad de NO o una sensibilidad anormal al NO endotelial se han descrito *in vivo* y *ex vivo* en la preeclampsia; varios agentes nítricos se han probado para la prevención y el tratamiento de este estado patológico. Estos incluyen nitratos orgánicos, S-nitrosotioles, precursores como l-arginina y los inhibidores de la degradación de GMPc. La nitroglicerina (NTG) es un nitrato orgánico ampliamente utilizado en la práctica clínica para la angina de pecho. La evidencia para el uso de la NTG en el embarazo es limitada por el escaso número de mujeres en los ensayos; sin embargo, tiene potencial como agente terapéutico en el contexto de la enfermedad hipertensiva en el embarazo. Su uso en mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia se informó por primera vez en 1994; en esa ocasión se demostró una reducción de la dosis dependiente en la resistencia de la arteria uterina con la infusión intravenosa de NTG sin ningún efecto sobre los parámetros cardiovasculares maternos.<sup>122</sup>

Sin embargo, otros estudios han demostrado una reducción significativa en la presión arterial materna sin eventos adversos significativos.<sup>123,124</sup> Un ensayo aleatorio controlado con placebo de parches de NTG transdérmica a baja dosis en mujeres con velocimetría Doppler de la arteria uterina anormal en 24-26 semanas mostró que aunque no hubo cambios en la incidencia de la preeclampsia, la NTG aumentó la probabilidad de un embarazo sin complicaciones.<sup>125</sup>

Un compuesto donante similar a la NTG, pero sin el efecto de la tolerancia a las drogas, es el nitrato de tetranitrato-pentaeritrilo (TNPE), el cual mejora la expresión de los genes antioxidantes hemo-oxigenasa-1 (HO-1) y la cadena pesada de ferritina (FEHC) en células endoteliales humanas. En un ensayo doble

ciego aleatorizado con placebo, se ha demostrado que el TNPE reduce significativamente el riesgo de muerte perinatal (riesgo relativo ajustado [RR] = 0.410, IC 95 % 0.184-0.914), pero no la incidencia de preeclampsia en mujeres en riesgo.

Cabe destacar que el desprendimiento de la placenta no se dio en el brazo de tratamiento TNPE, en comparación con los cinco casos en el grupo placebo. Estos resultados sugieren que la profilaxis secundaria de resultados adversos del embarazo podría ser factible en los embarazos que presentan placentación anormal usando TNPE.<sup>126</sup>

Los S-nitrosotioles tienen un grupo NO unido al resto tiol (RSH); el primero de ellos se puede transferir eficazmente a tioles endógenos que actúan como un depósito biológico de NO. El S-nitrosotiol que ha sido investigado en mujeres con preeclampsia es el S-nitrosoglutation (SNOG). El primer caso de uso de SNOG fue en una mujer con preeclampsia grave, el síndrome HELLP. Una rápida mejoría en los parámetros clínicos de la paciente, así como el recuento de plaquetas se observó después de la infusión con SNOG.<sup>127</sup>

Un estudio de infusión de SNOG en diez mujeres con preeclampsia grave mostró una reducción dependiente de la dosis significativa de la presión sanguínea, sin ningún efecto significativo en la circulación fetal.<sup>128</sup> Recientemente, se encontró que la infusión SNOG administrada en mujeres con aparición temprana de preeclampsia sirve para reducir el índice de aumento, un marcador de la salud cardiovascular a largo plazo que se ha observado en asociación con preeclampsia,<sup>57</sup> así como en la mejora de la proteinuria y de la función de plaquetas.<sup>129</sup> El SNOG puede ser un agente terapéutico prometedor para los casos de preeclampsia grave; sin embargo, estudios más amplios son necesarios para investigar la seguridad, la eficacia, así como criterios de valoración clínicos tanto para la madre como para el bebé. El SNOG se metaboliza *in vivo* por el SNOG reductasa y se ha demostrado que un compuesto inhibidor de la reductasa SNOG reversible, el N6022, mejora la función endotelial *in vivo* y tiene potencial para ser estudiado en el contexto de la preeclampsia.

Un gran ensayo basado en México en el cual se investigó el uso de la L-arginina (un precursor de NO) mostró que la suplementación de una combinación de L-arginina y antioxidantes redujo la incidencia de preeclampsia en comparación con placebo (30.2 frente a 12.7 %). Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela. Por otra parte, la población de estudio informó una excepcionalmente alta tasa de recurrencia de la preeclampsia (30 %), en comparación con aproximadamente hasta 5-16 % de riesgo de recurrencia observada en otros países.<sup>130-133</sup> Por lo tanto, los resultados pueden no ser generalizables o

aplicables a otras poblaciones obstétricas. Cabe señalar que un pequeño estudio de infusión de L-arginina intravenosa en mujeres embarazadas mostró una reducción significativa en la presión arterial, y este efecto fue más pronunciado en los pacientes con preeclampsia.<sup>134</sup>

La preeclampsia tiene muchas similitudes fisiopatológicas, así como los factores de riesgo que comparte con la enfermedad cardiovascular de los adultos. Esto incluye las dislipidemias. Dada la evidencia alentadora de los efectos beneficiosos de las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares en humanos, varios ensayos han probado el efecto de la pravastatina en modelos de roedores de la preeclampsia. El tratamiento con pravastatina redujo significativamente la sFlt-1, bajó la presión arterial e impidió el daño renal en ratas.<sup>135-138</sup>

Además, la pravastatina también ejerce efectos protectores sobre el endotelio y mejora los síntomas de la preeclampsia mediante el aumento de la liberación de NO.<sup>137,139</sup> La pravastatina actualmente ha sido probada en el primer ensayo en humanos aleatorizado y controlado con placebo, en el Reino Unido, para el que el reclutamiento multicéntrico se completó en 2014.

Otros varios compuestos se han ensayado en animales (y se han expuesto en estudios clínicos de fase temprana), aunque ninguno ha demostrado ser de eficacia terapéutica. Estos incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa (pensados para mejorar la señalización de la vía NO), como el sildenafil, y las hormonas que se cree que contribuyen a las acciones vasodilatadoras en el embarazo, como la relaxina.

## Consideraciones postparto

La hipertensión postparto es frecuentemente precedida por la HTA preembarazo (crónica), por la prenatal (HIE/PE) o por la hipertensión intraparto. Sin embargo, también podría manifestarse de *novo* en el periodo postparto como preeclampsia. Una dificultad particular en el periodo postparto es la capacidad de cuantificar con precisión la proteinuria debido a la contaminación de los loquios. También es importante tener en cuenta otros factores relevantes que podrían haber contribuido a una presión arterial elevada; estos incluyen el dolor, la ansiedad y el consumo de drogas.

Las directrices NICE recomiendan controlar la presión arterial dentro de las seis horas posteriores al alumbramiento en todas las mujeres normotensas sin problemas médicos subyacentes y que hayan tenido un embarazo y un parto sin complicaciones.<sup>140</sup> Una verificación más de la presión arterial se recomienda en el quinto día posterior al parto para reconocer a

las personas con hipertensión postparto de inicio tardío. La identificación y el tratamiento de la hipertensión de manera adecuada es importante, ya que las complicaciones adversas (la eclampsia, la hemorragia intracraneal, la disección aórtica y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible) están estrechamente asociadas con el tratamiento inadecuado de la hipertensión sistólica. Esto se refleja en las primeras 10 recomendaciones publicadas en “Investigaciones de muerte confidenciales en el Reino Unido en la madre y el niño”, informe de consenso que establece que la presión arterial sistólica por encima de 150/160 mmxHg requiere tratamiento urgente y efectivo.<sup>141</sup>

En las mujeres con hipertensión postparto conocida, el NICE recomienda controles de presión arterial cada dos días después del alta.<sup>24</sup> Además, el seguimiento cercano (al menos los controles de presión arterial semanales) permitirá que los medicamentos sean titulados debidamente, en función de las lecturas de la presión arterial. En las mujeres con hipertensión crónica, se debe considerar el reinicio del tratamiento después del embarazo si esto es apropiado.

Existen datos limitados sobre el uso de antihipertensivos en el periodo posterior al parto, ya que no hay estudios sobre los efectos neonatales de fármacos antihipertensivos administrados por vía materna. La seguridad en la lactancia materna sigue siendo una de las principales consideraciones. Los factores farmacológicos que aumentan los niveles de fármacos en la leche materna incluyen la alta solubilidad en lípidos y la baja capacidad de unión a proteínas plasmáticas maternas. Aun así, el nivel de la exposición del recién nacido a estos fármacos se verá afectado por la dosis, la frecuencia de administración y la biodisponibilidad de la medicación.<sup>142</sup>

En el Reino Unido ninguno de los medicamentos antihipertensivos usados comúnmente tiene licencia para su uso en la lactancia materna. Sin embargo, la mayoría de los médicos prescriben según el consenso general entre el grupo de desarrollo de directrices NICE.<sup>24</sup> El labetalol, el atenolol, la amlodipina y la nifedipina son ampliamente utilizados en el periodo postparto, con la formulación de “una vez al día” que es preferida por algunos médicos para mejorar el cumplimiento. El uso postparto de la metildopa no se promueve, ya que se ha relacionado con sedación y depresión. Por el contrario, a pesar de que los IECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina están contraindicados en el embarazo, el enalapril puede ser considerado para su uso en la lactancia materna con evidencia que sugiere niveles detectables mínimos en el niño.<sup>143</sup> El labetalol es uno de los antihipertensivos más utilizados después

del parto. Se excreta en la leche materna con la concentración de la leche pico tres horas después de la toma de la dosis.<sup>144</sup>

Es generalmente aceptado que cualquier hipertensión y proteinuria se deberían haber resuelto seis semanas después del parto.<sup>23</sup> En el largo plazo, una proporción de mujeres con hipertensión postparto requerirá tratamiento farmacológico más allá de este periodo si se ven afectadas por factores de riesgo como el IMC, la edad, la etnia y algunas condiciones médicas preexistentes. Las mujeres menores de 40 años con una presión arterial > 140/90 mm Hg deben ser investigadas por causas secundarias, incluida la enfermedad renal (enfermedad renal crónica, estenosis de la arteria renal), algunos trastornos endocrinos (síndrome de Conn, síndrome de Cushing) y trastornos neurológicos.<sup>145</sup>

En algunas mujeres la proteinuria persiste después de seis semanas del parto, lo que podría deberse a la enfermedad renal subyacente no diagnosticada previamente.

Las mujeres que desarrollan hipertensión en el embarazo y el puerperio tienen un mayor riesgo de complicaciones en embarazos futuros. Esto incluye la preeclampsia, la restricción del crecimiento fetal y el parto prematuro. Las mujeres con HIE previa tienen una tasa de recurrencia que oscila entre 16 y 47 % para desarrollar HIE en su posterior embarazo y un riesgo de desarrollar preeclampsia que va del 2 al 7 %. En las mujeres que tenían preeclampsia, una tasa de recurrencia de desarrollar preeclampsia y preeclampsia en el embarazo siguiente ha sido citada entre 13 y 53 % y 16 %, respectivamente.<sup>24</sup> Los factores de riesgo para la recurrencia incluyen la aparición de preeclampsia en la gestación temprana, hipertensión persistente en la quinta semana después del parto y la presencia de hipertensión crónica antes del embarazo.<sup>23</sup>

El uso de dosis bajas de aspirina en las mujeres con mayor riesgo de preeclampsia se ha investigado ampliamente como terapia preventiva. Dosis bajas de aspirina reducen el riesgo de preeclampsia en un 17 %, el riesgo de muerte fetal o neonatal en un 14 % y el riesgo relativo de parto prematuro en un 8 %.<sup>146</sup> Las directrices NICE recomiendan la aspirina de 75 mg al día, todos los días desde la semana 12 hasta el parto en las mujeres que tenían al menos dos factores de riesgo moderado (primer embarazo, más de 40 años, intervalo de embarazo de más de 10 años, IMC > 35kg/m<sup>2</sup>, antecedentes familiares de preeclampsia y los embarazos múltiples) o por lo menos un factor de alto riesgo (trastorno hipertensivo en un embarazo anterior, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune, síndrome antifosfolipídico, diabetes mellitus o hipertensión crónica).<sup>24</sup>

## Implicaciones a largo plazo

Los trastornos anteriormente considerados autolimitados del embarazo, así como una corta duración después del parto son un patrón preocupante de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal en el futuro para las mujeres que tenían un trastorno hipertensivo del embarazo.<sup>147,148</sup> Aunque haya determinación de hipertensión y proteinuria después del alumbramiento, no parece haber un mayor riesgo de hipertensión crónica, enfermedad cardíaca y cerebrovascular, y tromboembolismo en la edad adulta.<sup>149,150</sup>

En el análisis retrospectivo de los datos de un estudio con un seguimiento medio de 26 años, se encontró que las mujeres con antecedentes de preeclampsia eran dos veces más propensas a desarrollar la enfermedad hipertensiva, si se tomaban en cuenta la edad y el tabaquismo.<sup>151</sup> En la evaluación del riesgo de ingreso de eventos cardiovasculares, un vínculo retrospectivo de una cohorte de más de 800 000 embarazos únicos con resúmenes de alta encontró que las mujeres afectadas por la hipertensión gestacional o la preeclampsia fueron significativamente más propensas a ser hospitalizadas en comparación con aquellas que eran casos control.

Recientemente, un estudio prospectivo bien diseñado informó de manera significativa que más mujeres con inicio temprano de preeclampsia tenían signos de insuficiencia cardíaca en etapa B asintomática hasta 1 año después del parto, y hasta un 25 % de ellas desarrolló hipertensión crónica dos años después del parto, en comparación con el 1.3 % de los controles no afectados.<sup>149</sup>

Unas pequeñas cohortes prospectivas preconcepción no han reportado que se hayan examinado los embarazos afectados por la preeclampsia previa.<sup>5-7,152</sup> Hay margen para una cohorte longitudinal prospectiva de someterse a evaluaciones cardiovasculares antes de la concepción, con un número suficiente para detectar diferencias entre los resultados del embarazo. Un complemento útil dentro de este grupo antes del embarazo podría ser una prueba de esfuerzo, la cual puede imitar el estado hemodinámico del embarazo después y proporcionar información sobre si hay una respuesta desadaptativa (medida a partir de parámetros como el gasto cardíaco o la mecánica del ventrículo izquierdo), lo que puede predecir el desarrollo de la hipertensión durante el embarazo.<sup>153</sup> De hecho, las guías de la American Heart Association sobre la enfermedad cardiovascular en las mujeres ahora consideran la preeclampsia en igualdad de condiciones con una prueba de esfuerzo fallida en la evaluación de factores de riesgo de enfermedad cardíaca futura.<sup>154</sup>

Mientras que la causalidad todavía no está clara, la aparición de los trastornos hipertensivos en el embarazo debería garantizar intervenciones de salud después del parto, como dejar de fumar y consejos de

pérdida de peso, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular futuro. Antes se pensaba que el ejercicio durante el embarazo hacía que la mujer incurriera en un mayor riesgo de parto prematuro o aborto involuntario. Sin embargo, en la mayoría de los embarazos de bajo riesgo (con contraindicaciones absolutas, como la enfermedad pulmonar restrictiva, cuello uterino incompetente), la mayoría de los cuerpos médicos reconocen ahora que la actividad moderada (30 minutos al día) conlleva riesgos mínimos y tiene beneficios como la mejora en la postura de la madre y una mejor capacidad para hacerle frente al trabajo.<sup>155,156</sup>

Actualmente no existe un consenso claro sobre el impacto del ejercicio en la prevención de los trastornos hipertensivos en el embarazo, con estudios que muestran una disminución del riesgo significativa y no significativa<sup>157-159</sup> o ningún papel protector.<sup>160</sup> Sin embargo, dado que las respuestas fisiológicas entre el ejercicio y el embarazo son similares, el ejercicio antes de la concepción y en una etapa prenatal podría desempeñar un papel clave en la prevención o corrección de la mala adaptación cardiovascular precoz, la cual puede estar asociada con malos resultados del embarazo. Se necesitan estudios aleatorios futuros de cohortes más grandes para investigar el impacto del ejercicio, así como el tipo de ejercicio que proporciona el mayor beneficio, como modalidades distintas (baja, moderada, alta intensidad), las cuales pueden producir diferentes adaptaciones.

## Conclusiones

Hay una asociación que es a largo plazo entre la preeclampsia, especialmente la variante de inicio temprano, y los factores de riesgo cardiovascular y de eventos cardiovasculares.<sup>145,146</sup> La mayoría de las mujeres con preeclampsia que dan a luz antes de término tiene signos de insuficiencia cardíaca en etapa B asintomática hasta un año después del parto.<sup>147</sup> Incluso si la hipertensión y la proteinuria se resolvieron después del parto, parece que hay un mayor riesgo de hipertensión crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y tromboembolismo.<sup>147,148</sup> Se han propuesto intervenciones de salud, por ejemplo, consejos para dejar de fumar o bajar de peso (o evitar el aumento de peso), y el ejercicio regular, con miras a reducir el riesgo cardiovascular futuro, pero hasta ahora esto no se basa en la evidencia.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33.
2. Lindheimer MD Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):214-25.
3. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(2):124-32.
4. Foo L, Bewley S, Rudd A. Maternal death from stroke: a thirty year national retrospective review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(2):266-70.
5. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int*. 1998;54(6):2056-63.
6. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(6):1382-92.
7. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. Maternal cardiovascular changes from pre-pregnancy to very early pregnancy. *J Hypertens*. 2012;30(11):2168-72.
8. Hibbard JU, Shroff SG, Lang RM. Cardiovascular changes in preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2004;24(6):580-7.
9. MacGillivray I, Rose GA, Rowe B. Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci*. 1969;37(2):395-407.
10. Fujime M, Tomimatsu T, Okau Y, Koyama S, Kanagawa T, Taniguchi T, Kimura T. Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy. *Hypertens Res*. 2012;35(6):633-8.
11. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(4):H1627-33.
12. Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94(11):1028-39.
13. Chung E, Leinwand LA. Pregnancy as a cardiac stress model. *Cardiovasc Res*. 2014;101(4):561-70.
14. Lees MM, Scott DB, Kerr MG, Taylor SH. The circulatory effects of recumbent postural change in late pregnancy. *Clin Sci*. 1967;32(3):453-65.
15. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med*. 2009;122(10):890-5.
16. Brown MA, Gallery ED. Volume homeostasis in normal pregnancy and preeclampsia: physiology and clinical implications. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1994;8(2):287-310.
17. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy*. 2012;article 105918:1-19. doi:10.1155/2012/105918
18. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Nami-kawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet*. 1993;4(1):59-61.
19. Schroeder BMO. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. *Am Fam Physician*. 2002;66(2):330-1.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (CG62) Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman. 2008, RCOG Press: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.
21. Brown MA, Robinson A, Bowyer L, Buddle ML, Martin A, Hargood JL, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: what is normal? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(4):836-42.
22. Churchill D, Beevers DG. Differences between office and 24-hour ambulatory blood pressure measurement during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996;88(3):455-61.
23. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(1): p. S1-S22.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (CG107) Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2011: London.
25. Paruk F, Moodley J. Untoward effects of rapid-acting antihypertensive agents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(4):491-506.
26. Redman C. Hypertension, in medical disorders in obstetric practice. M.d. Swiet, Editor. 2002, Blackwell Publishing Company. pp. 159-197.
27. Valensise HNG, Vasapollo B. Preeclampsia: one name, two conditions—the case for early and late disease being different. *Fetal Mat Med Rev*. 2014;24:32-7.
28. Ferrazzi EST, Aupont JE. The evidence for late-onset preeclampsia as a maternogenic disease of pregnancy. *J Fetal Mat Med Rev*. 2013;24(1):18-31.
29. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51(4):970-5.
30. Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M. Preeclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
31. Levine RJ; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005.
32. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-83.
33. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):203-9.
34. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The Great Obstetrical Syndromes are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201.
35. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473-82.
36. Hunkapiller NM, Gasperowicz M, Kapidzic M, Plaks V, Maltepe E, Kitajewski J, et al. A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of preeclampsia. *Development*. 2011;138(14):2987-98.

37. Cobellis L, Mastrogiacomo A, Federico E, Schettino MT, De Falco M, Manente L, et al. Distribution of Notch protein members in normal and preeclampsia-complicated placentas. *Cell Tissue Res.* 2007;330(3):527-34.
38. Sahin Z, Acar N, Ozbey O, Ustunel I, Demir R. Distribution of Notch family proteins in intrauterine growth restriction and hypertension complicated human term placentas. *Acta Histochem.* 2011;113(3):270-6.
39. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension.* 2010;56(6):1026-34.
40. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(25):2379-93.
41. Staff AC, Dechend R, Redman CW. Review: preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta.* 2013;34(Suppl):S73-8.
42. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976;83(12):948-59.
43. Prins JR, Boelens HM, Heimweg J, van der Heide S, Dubois AE, Van Oosterhout AJ, et al. Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood. *Hyper Pregnancy.* 2009;28(3):300-11.
44. Wallace K, Richards S, Dhillon P, Weimer A, Edholm ES, Bengten E, et al. CD4+ T-helper cells stimulated in response to placental ischemia mediate hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2011;57(5):949-55.
45. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granjer JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(2):H541-50.
46. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(2):443-9.
47. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Endothelial cell activation as a pathogenetic factor in preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1991;15(1):86-93.
48. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:147-58.
49. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008;75(1):1-8.
50. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble Fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation.* 2011;124(8):940-U178.
51. Li Z, Zhang Y, Ying Ma J, Kapoun AM, Shao Q, Kerr I, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension.* 2007;50(4):686-92.
52. Izumi H, Garfield RE, Makino Y, Shirakawa K, Itoh T. Gestational changes in endothelium-dependent vasorelaxation in human umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(1 Pt 1):236-45.
53. Nathan L, Cuevas J, Chaudhuri G. The role of nitric oxide in the altered vascular reactivity of pregnancy in the rat. *Br J Pharmacol.* 1995;114(5):955-60.
54. Crane MS, Rossi AG, Megson IL. A potential role for extracellular nitric oxide generation in cGMP-independent inhibition of human platelet aggregation: biochemical and pharmacological considerations. *Br J Pharmacol.* 2005;144(6):849-59.
55. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric-oxide—an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(11):4651-5.
56. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet.* 2003;361(9368):1511-7.
57. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(1):28-34.
58. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension.* 2008;52(5):873-80.
59. Melchiorre, K., Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Hypertension.* 60(2):437-43.
60. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Peeters LL. Severely impaired fetal growth is preceded by maternal hemodynamic maladaptation in very early-pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecol Scandina.* 1995;74(9):693-7.
61. Ayuk PT, Matijevic R. Placental ischaemia is a consequence rather than a cause of preeclampsia. *Med Hypotheses.* 2006;67(4):792-5.
62. Everett TR, Lees CC. Beyond the placental bed: placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform. *Placenta.* 33(11):893-901.
63. Harrington K, Thompson MO, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by preeclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby. I. Cross-sectional analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(1):19-28.
64. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 2000;96(4):559-64.
65. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):369-73.
66. Verloren, S, Melchiorre K, Khalil A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler, birthweight and timing of preeclampsia onset: providing insights into the dual etiology of late-onset preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014. Sep;44(3):293-8. doi: 10.1002/

- uog.13310. Epub 2014 Jul 21.
67. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of preeclampsia: population based cohort study. *Br Med J.* 2007;335(7627):978-81.
  68. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study. *Br Med J.* 2001;323(7323):1213-6.
  69. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2005;366(9499):1797-803.
  70. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension.* 2010;56(1):166-71.
  71. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet.* 2001;357(9273):2002-6.
  72. Talaulikar VAS. HELLP syndrome, in hypertensive disease in pregnancy. G.S. Arulkumaran S, Fernandez E, Editor. 2014, Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd: India. p. 88-95.
  73. Ananth CV. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):273 e1-7.
  74. Haelterman E, Bréart G, Paris-Llado J, Dramaix M, Tchobroutsky C. Effect of uncomplicated chronic hypertension on the risk of small-for-gestational age birth. *Am J Epidemiol.* 1997;145(8):689-95.
  75. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(6):465-72.
  76. Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol.* 1992;80(3 Pt 1):429-32.
  77. Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, Milstien JB, Dreis M, Creamer J. Neonatal anuria with maternal angiotensin converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol.* 1989;74(3 Pt 1):371-4.
  78. Kincaid-Smith P, Bullen M, Mills J. Prolonged use of methyl dopa in severe hypertension in pregnancy. *Br Med J.* 1966;1(5482):274-6.
  79. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA Jr, Luther ER. Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(5):572-8.
  80. Romero-Arauz JF. [Progression of gestational hypertension to preeclampsia]. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(4):229-35.
  81. Anumba DO, Lincoln K, Robson SC. Predictive value of clinical and laboratory indices at first assessment in women referred with suspected gestational hypertension. *Hyper Pregnancy.* 2010;29(2):163-79.
  82. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):921-31.
  83. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):66-71.
  84. Steer PJ, Little MP, Kold-Jensen T, Chapple J, Elliott P. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study. *BMJ.* 2004;329(7478):1312.
  85. Al Khaja KAJ, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AH. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens.* 2014;32(3):454-63.
  86. Mutch LM, Moar VA, Ounsted MK, Redman CW. Hypertension during pregnancy, with and without specific hypotensive treatment. II. The growth and development of the infant in the first year of life. *Early Hum Dev.* 1977;1(1):59-67.
  87. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet.* 1982;1(8273):647-9.
  88. El-Qarmalawi AM, Morsy AH, al-Fadly A, Obeid A, Hashem M. Labetalol vs. methyl dopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;49(2):125-30.
  89. Huisjes HJ, Hadders-Algra M, Touwen BC. Is clonidine a behavioral teratogen in the human? *Early Hum Dev.* 1986;14(1):43-8.
  90. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
  91. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ.* 1990;301(6752):587-9.
  92. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol.* 1997;79(10):1436-8.
  93. Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension.* 2013;62(2):375-81.
  94. Sorensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M, Steffensen FH, Olsen J. The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(5):397-401.
  95. Danielsson BR, Reiland S, Rundqvist E, Danielson M. Digital defects induced by vasodilating agents: relationship to reduction in uteroplacental blood flow. *Teratology.* 1989;40(4):351-8.
  96. Scott WJ Jr, Resnick E, Hummler H, Clozel JP, Bürgin H. Cardiovascular alterations in rat fetuses exposed to calcium channel blockers. *Reprod Toxicol.* 1997;11(2-3):207-14.
  97. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, Davis GK. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gy-*

- necol. 2002;187(4):1046-50.
98. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(10):959-61.
  99. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;97(2):122-40.
  100. Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(3):262-3.
  101. Ales K. Magnesium plus nifedipine. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(1):288.
  102. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):153-63.
  103. Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral HJ, Jick SS. Antihypertensive drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy.* 2013;33(5):476-82.
  104. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443-51.
  105. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):23-8.
  106. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(2):123-30.
  107. Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1655-6.
  108. Spinnato JA, Sibai BM, Anderson GD. Fetal distress after hydralazine therapy for severe pregnancy-induced hypertension. *South Med J.* 1986;79(5):559-62.
  109. Paterson-Brown S, Robson SC, Redfern N, Walkinshaw SA, de Swiet M. Hydralazine boluses for the treatment of severe hypertension in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(5):409-13.
  110. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and betablockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(2):138-45.
  111. Olsen KS, Beier-Holgersen R. Hemodynamic collapse following labetalol administration in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71(2):151-2.
  112. 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.
  113. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, López JC; or the HYL treatment study. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128(1-2):157-62.
  114. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001449.
  115. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, Payne BA, Gordon R, Vidler M, et al; Community Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) Working Group. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG.* 2014;121(10):1210-8. discussion 1220.
  116. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1796-806.
  117. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH; Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9517):1145-54.
  118. Conde-Agudelo A1, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2011. 204(6).
  119. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined vitamin C and E supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(10): 653-67.
  120. Romero R, Garite TJ. Unexpected results of an important trial of vitamins C and E administration to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1213-4.
  121. Banerjee S, Chambers AE, Campbell S. Is vitamin E a safe prophylaxis for preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5): 1228-33.
  122. Ramsay B, De Belder A, Campbell S, Moncada S, Martin JF. A nitric oxide donor improves uterine artery diastolic blood flow in normal early pregnancy and in women at high risk of preeclampsia. *Eur J Clin Invest.* 1994;24(1):76-8.
  123. Manzur-Verástegui S, Mandeville PB, Gordillo-Moscoso A, Hernández-Sierra JF, Rodríguez-Martínez M. Efficacy of nitroglycerine infusion versus sublingual nifedipine in severe preeclampsia: a randomized, triple-blind, controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(5-6):580-5.
  124. Cetin A, Yurtcu N, Guvenal T, Imir AG, Duran B, Cetin M. The effect of glyceryl trinitrate on hypertension in women with severe preeclampsia, HELLP syndrome, and eclampsia. *Hyper Pregnancy.* 2004;23(1):37-46.
  125. Lees C, Valensise H, Black R, Harrington K, Byiers S, Romanini C, et al. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of preeclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5): 334-8.
  126. Schleussner E, Lehmann T, Kähler C, Schneider U, Schlembach D, Groten T. Impact of the nitric oxide-donor pentaerythryl-tetranitrate on perinatal outcome in risk pregnancies: a prospective, randomized, double-blinded trial. *J Perinat Med.* 2014;42(4):507-14.
  127. de Belder A, Lees C, Martin J, Moncada S, Campbell S. Treatment of HELLP syndrome with nitric oxide donor. *Lancet.* 1995;345(8942):124-5.
  128. Lees C, Langford E, Brown AS, de Belder A, Pickles

- A, Martin JF, et al. The effects of S-nitrosoglutathione on platelet activation, hypertension, and uterine and fetal Doppler in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):14-9.
129. Everett TR, Wilkinson IB, Mahendru AA, McEniery CM, Garner SF, Goodall AH, et al. S-Nitrosoglutathione improves haemodynamics in early-onset preeclampsia. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(3): 660-9.
  130. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;338:b2255.
  131. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of preeclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology.* 2001;12(6):624-9.
  132. Hargood JL, BrownMA. Pregnancy-induced hypertension: recurrence rate in second pregnancies. *Med J Aust.* 1991;154(6):376-7.
  133. Trogstad L, Skrondal A, Stoltenberg C, Magnus P, Nesheim BI, Eskild A. Recurrence risk of preeclampsia in twin and singleton pregnancies. *Am J Med Genet A.* 2004;126A(1):41-5.
  134. Facchinetti F, Neri I, Genazzani AR. L-arginine infusion reduces blood pressure in preeclamptic women through nitric oxide release. *J Soc Gynecol Investig.* 1999;6(4):202-7.
  135. Cindrova-Davies T. The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H2S donors, and statins for treatment of preeclampsia. *Front Pharmacol.* 2014;5:119.
  136. Fox KA. Effects of pravastatin on mediators of vascular function in a mouse model of soluble Fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):366 e1-5.
  137. Kumasawa K1, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(4):1451-5.
  138. Ahmed A, Singh J, Khan Y, Seshan SV, Girardi G. A new mouse model to explore therapies for preeclampsia. *PLoS One.* 2010;5(10):e13663.
  139. Redecha P, van Rooijen N, Torry D, Girardi G. Pravastatin prevents miscarriages in mice: role of tissue factor in placental and fetal injury. *Blood.* 2009;113(17): 4101-9.
  140. National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE). (CG37) Routine post-natal care of women and their babies. July 2006.
  141. Cantwell R. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011;118 Suppl 1:1-203.
  142. Podymow T, August P, Umans JG. Antihypertensive therapy in pregnancy. *Semin Nephrol.* 2004;24(6):616-25.
  143. Redman CWG, Kelly JG, Cooper WD. The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast-milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(1):99.
  144. Lunell NO, Kulas J, Rane A. Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28(5):597-9.
  145. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. Postpartum management of hypertension. *BMJ.* 2013;346:f894.
  146. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD004659.
  147. Van Rijn BB, Nijdam ME, Bruinse HW, Roest M, Uiterwaal CS, Grobbee DE, et al. Cardiovascular disease risk factors in women with a history of early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1040-8.
  148. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7627):974.
  149. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension.* 2011;58(4):709-15.
  150. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008;156(5):918-30.
  151. Hannaford P, Ferry S, Hirsch S. Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart.* 1997;77(2):154-8.
  152. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens.* 2014;32(4):849-56.
  153. Meah VL, Cockcroft JR, Stöhr EJ. Maternal cardiac twist pre-pregnancy: potential as a novel marker of preeclampsia. *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2013;1-7. DOI: 10.1017/S0965539513000156
  154. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62.
  155. Senter C, Appelle N, Behera SK. Prescribing exercise for women. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2013;6(2):164-72.
  156. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG committee opinion no. 267: Exercise during pregnancy and the post-partum period. *Obstet Gynecol.* 2002;99:171-3.
  157. Magnus P, Trogstad, Owe KM, Olsen SF, Nystad W. Recreational physical activity and the risk of preeclampsia: a prospective cohort of Norwegian women. *Am J Epidemiol.* 2008;168(8):952-7.
  158. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health.* 1989;43(2):147-52.
  159. Saftlas AF, Logsdon-Sackett N, Wang W, Woolson R, Bracken MB. Work, leisure-time physical activity, and risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol.* 2004;160(8):758-65.
  160. Vollebregt KC, Wolf H, Boer K, van der Wal MF, Vrijkkotte TG, Bonsel GJ. Does physical activity in leisure time early in pregnancy reduce the incidence of preeclampsia or gestational hypertension? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):261-7.