

Estados hipertensivos del embarazo

Dres. Leonardo Sosa¹, Mariana Guirado²

Resumen

Los estados hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de morbilidad materno-fetal y son la principal causa de muerte materna en muchos países desarrollados. Si bien ha habido un notable avance en su comprensión y una mejora en los resultados aún quedan aspectos por dilucidar y la condición de gestantes impone desafíos metodológicos y bioéticos que dificultan la generación de evidencias de buena calidad. En este artículo se repasan algunas de las modificaciones fisiológicas y de acuerdo a la clasificación más aceptada se enfatiza y se centra la revisión en la hipertensión arterial crónica. Se analiza su posible subdiagnóstico, la repercusión materna y obstétrica y se discute el umbral a partir del cual se debe iniciar tratamiento farmacológico. Se hacen recomendaciones para su manejo diagnóstico y terapéutico tanto farmacológico como no farmacológico de acuerdo a la mejor evidencia disponible. Se analizan brevemente los fármacos de mayor uso y seguridad así como aquellos que son controversiales o están formalmente contraindicados durante el embarazo y/o la lactancia. Finalmente se abordan sucintamente la hipertensión gestacional, la hipertensión posparto y la hipertensión severa así como la preeclampsia sobreagregada, haciéndose hincapié en la discusión y recomendaciones acerca de la posible prevención de esta última entidad.

Palabras clave: HIPERTENSIÓN INDUCIDA EN EL EMBARAZO-diagnóstico
HIPERTENSIÓN INDUCIDA EN EL EMBARAZO- prevención & control
HIPERTENSIÓN INDUCIDA EN EL EMBARAZO-terapia
HIPERTENSIÓN INDUCIDA EN EL EMBARAZO-fisiopatología
PREECLAMPSIA

Introducción

La Organización Mundial de la Salud ha planteado la reducción de la morbilidad materna como uno de los ocho Objetivos de Desarrollo del Milenio para el año 2015⁽¹⁾. El descenso de la mortalidad por estados hipertensivos en el embarazo de 98% a lo largo de 50 años en el Reino Unido y Suecia resulta auspicioso en cuanto a los logros posibles en ese sentido⁽²⁾. Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) son muy frecuentes, y afectan entre 5% y 10% de todas las gestaciones⁽³⁻⁵⁾. Constituyen una de las principales causas de morbilidad materno-fetal y son la principal causa de muerte materna en muchos países desarrollados⁽⁶⁾. En nuestro país, en el período 2007-2009, son la tercera causa

de mortalidad luego de las causas infecciosas y hemorrágicas⁽⁷⁾.

Las referencias a las convulsiones de la mujer gestante pueden encontrarse en los escritos médicos de la antigua China, India, Egipto y Grecia. Concretamente, Hipócrates en el siglo IV aC se refirió a la gravedad que representaba la aparición de convulsiones en una embarazada. Es recién en el siglo XVII que se diferencian las convulsiones de la embarazada de la epilepsia y la palabra *eclampsia* aparece entre 1619 (Varandeu) y 1739 (De Sauvages), haciendo referencia al término griego *éklampsis* que significa brillantez, destello, fulgor o resplandor, para referirse al brusco inicio de las convulsiones^(8,9). Desde entonces y hasta la actualidad, a pesar de los enormes avances en los conocimientos

1. Prof. Clínica Médica B. Hospital de Clínicas. UDELAR. Responsable de la policlínica de Alto Riesgo Obstétrico.

2. Ex asistente de la Clínica Médica B. Hospital de Clínicas. UDELAR. Integrante de la policlínica de Alto Riesgo Obstétrico.

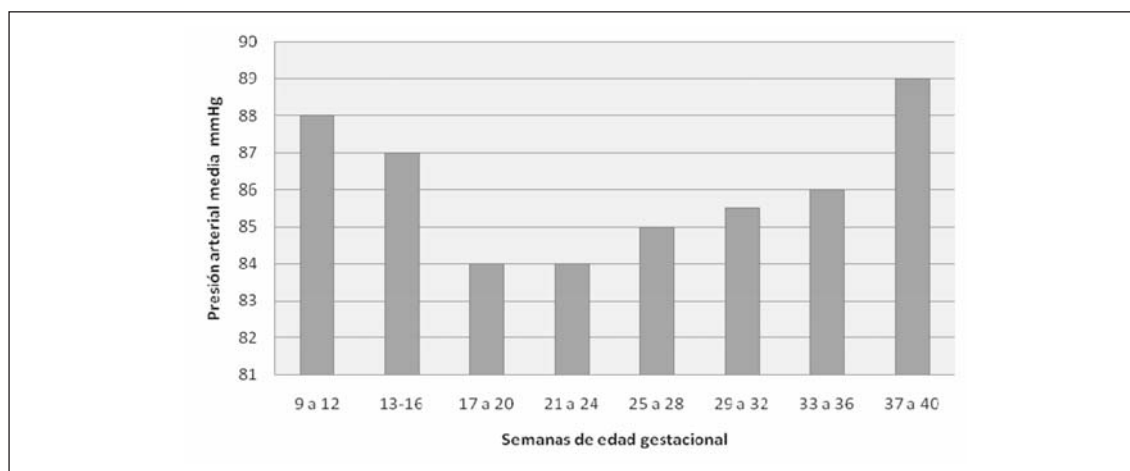


Figura 1. Presión arterial media durante la gestación. Adaptado de Hall y colaboradores. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(11):1045-50.

biomédicos, la comprensión de la etiopatogenia de la preeclampsia-eclampsia continúa siendo muy pobre.

El embarazo es una situación muy especial que además de ocasionar modificaciones fisiológicas e impactar sobre las características patológicas de diversas enfermedades, también origina cambios en el abordaje metodológico. Así, las pacientes embarazadas quedan habitualmente excluidas de los ensayos de intervención, por los que se ha generado mucho menos evidencia de buena calidad que en otras áreas. Esto hace que abunden las conductas y decisiones basadas en datos de pacientes no obstétricas, especulaciones fisiopatológicas y opinión de expertos.

Modificaciones fisiológicas durante la gestación

Múltiples son las modificaciones fisiológicas durante el transcurso de la gestación. A nivel de la circulación vascular se destaca fundamentalmente un aumento del volumen sanguíneo circulante, que incrementa 50% durante el embarazo, aunque con importantes variaciones interindividuales (oscilando entre 20% y 100%)⁽¹⁰⁾. Esta expansión del volumen comienza en el primer trimestre y continúa hasta el tercer trimestre de la gestación y se acompaña de una retención acumulativa de sodio de 500-900 mEq^(4,5). Sin embargo, a pesar del aumento de volumen circulante y del contenido de sodio, la presión arterial tiende a disminuir, principalmente durante el segundo trimestre de la gestación. El descenso en los niveles de presión arterial es de alrededor de 10-15 mmHg, con mayor descenso de la presión arterial diastólica⁽¹⁰⁾. Este descenso de la presión arterial se debe principalmente al descenso de las resis-

tencias vasculares periféricas, que se ha vinculado a la acción del óxido nítrico, la relaxina y la progesterona^(11,12) sobre la musculatura de la pared arterial, y cuyo nadir se encuentra alrededor de las semanas 16-18 de edad gestacional^(4,5,13). Desde el inicio del tercer trimestre la presión arterial media (PAM) se incrementa hasta alcanzar los valores previos a la gestación⁽¹¹⁾. En la figura 1 se observan los valores de PAM según las semanas de edad gestacional.

Clasificación de los estados hipertensivos del embarazo

Actualmente se acepta como base de clasificación la correspondiente a la última reunión del National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy del año 2000⁽¹⁴⁾. El grupo de trabajo estuvo integrado por múltiples organizaciones científicas y gubernamentales de Estados Unidos, con expertos de la talla de Lindheimer, Sibai, Green y Cunningham. Esta reunión tuvo la importancia de definir cuestiones tan importantes como el excluir los edemas de los criterios diagnósticos de la preeclampsia, o tan básicas como la forma de tomar la presión considerando la fase 5 de Korotkoff (K5) y no la 4 como se hacía antes en forma controversial para la presión arterial diastólica (PAD).

Esta clasificación de los EHE supone cuatro categorías básicas: hipertensión arterial crónica, preeclampsia-eclampsia, preeclampsia sobreagregada a hipertensión arterial crónica e hipertensión gestacional.

En la tabla 1 puede observarse la definición operativa adoptada en el Tercer Consenso Uruguayo de Hipertensión Arterial para cada una de estas entidades⁽¹⁵⁾.

Tabla 1. Clasificación y definición de los estados hipertensivos del embarazo.

Hipertensión arterial crónica	Hipertensión arterial que se conoce previamente al embarazo, o se diagnostica antes de la semana 20 de edad gestacional, o aquella que no se resuelve en el puerperio.
Preeclampsia-eclampsia	Aparición de hipertensión arterial luego de la semana 20 de edad gestacional acompañada de proteinuria. La definición de eclampsia está dada por la aparición de convulsiones o de coma en una paciente con preeclampsia.
Preeclampsia-eclampsia sobregregada a hipertensión arterial crónica	En pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial crónica la aparición de proteinuria significativa luego de las 20 semanas de edad gestacional. En las pacientes con hipertensión arterial y proteinuria previa el diagnóstico se basa en el aumento de las cifras tensionales, el aumento de la proteinuria preexistente $\frac{1}{2}$, la presencia de síndrome HELLP.
Hipertensión arterial gestacional	Hipertensión arterial sin proteinuria que se presenta luego de la semana 20 de edad gestacional y se resuelve antes de 12 semanas tras la finalización del embarazo.

HELLP: sigla en inglés para hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia. Modificado de: Noboa O, Pérez M y colaboradores. Hipertensión Arterial 3er Consenso Uruguayo, 2005.

Nos centraremos en la hipertensión arterial crónica durante la gestación y abordaremos brevemente los restantes trastornos hipertensivos del embarazo desde una perspectiva clínico-práctica.

Hipertensión arterial crónica durante la gestación

Corresponde a aquellas pacientes que presentan diagnóstico previo a la gestación de hipertensión arterial o que esta se diagnostica antes de las 20 semanas de embarazo y persiste luego de 12 semanas de la finalización de la gestación. Es importante señalar que excepcionalmente puede existir preeclampsia-eclampsia antes de las 20 semanas de edad gestacional. Los escenarios particulares en los que la preeclampsia-eclampsia puede presentarse tan precozmente son: la mola hidatiforme y otras enfermedades del trofoblasto, el embarazo múltiple y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF).

La prevalencia de hipertensión arterial crónica en las mujeres premenopáusicas aumenta con la edad y puede ser tan alta como 40% en afrodescendientes y cercana a 20% en mujeres blancas. Esto quedó demostrado en la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey II (NHANES II) de Estados Unidos y fue similar en la encuesta de hipertensión arterial realizada en Montevideo en el año 1986^(16,17). Sin embargo, según diversos autores, la hipertensión arterial crónica se diagnostica en solo 0,5% a 5% de las pacientes embarazadas⁽⁹⁾. Y aunque se cree que se encuentra en aumento, debido a la tendencia a posponer la maternidad y el aumento de la obesidad en la cultura occidental^(13,18), existe una discordancia en la prevalencia de hipertensión arterial crónica entre mujeres premeno-

páusicas y gestantes que podría ser consecuencia de subdiagnóstico. Este se podría explicar en parte por la caída de las resistencias periféricas y los valores de presión arterial que se producen en la gestación. Así, por ejemplo, en las pacientes de captación tardía del embarazo, cuando en el segundo o tercer trimestre se elevan las cifras de presión arterial, el diagnóstico oscila entre hipertensión gestacional y preeclampsia, aunque muchas veces corresponda a hipertensión arterial crónica.

La hipertensión arterial crónica se clasifica en leve-moderada y severa según los valores de controles de cifras de presión arterial. Habitualmente se utiliza esta división a fin de decidir la necesidad de tratamiento farmacológico, dado que muchos autores y guías clínicas recomiendan no utilizar fármacos si los niveles de presión arterial corresponden a valores del rango leve-moderado. No existe consenso en las guías de manejo clínico de hipertensión arterial durante la gestación respecto a los valores a considerar como límite para dicha clasificación, aunque oscilan entre valores de PAS de 149-159 mmHg y de PAD de 95-109 mmHg. En la tabla 2 pueden observarse las diferentes clasificaciones al respecto.

Efectos de la hipertensión arterial crónica durante la gestación

Existe un aumento de malos resultados obstétricos asociados principalmente al marcado aumento del riesgo de desarrollo de preeclampsia-eclampsia que ocurre en alrededor del 20% de las pacientes^(10,19).

A inicios de la década de 1990 comenzaron a generarse evidencias acerca del impacto de la hipertensión arterial crónica sobre el embarazo. Los re-

Tabla 2. Clasificación de la hipertensión arterial crónica durante la gestación según la severidad de las cifras de presión arterial

<i>Leve-moderada</i>	<i>P_{AS} (mm Hg)</i>	<i>P_{AD} (mm Hg)</i>
ACOG ^a /3 ^{er} Consenso Uruguayo HTA ^b / Guía Argentina HTA embarazo ^c	140-159	90-109
ESH-ESC Task Force ^d	140-149	90-95
NICE ^e	130-150	80-100
Hypertension Guideline Committee ^f	130-155	80-105
National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy ^g	130-155	80-105
<i>Severa</i>	<i>P_{AS} (mm Hg)</i>	<i>P_{AD} (mm Hg)</i>
ACOG ^a /3 ^{er} Consenso Uruguayo HTA ^b / Guía Argentina HTA embarazo ^c	≥160	≥110
ESH-ESC Task Force ^d	≥150	≥95
NICE ^e	≥150	≥95
Hypertension Guideline Committee ^f	≥155	≥105
National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy ^g	≥150-160	≥100-110

a) ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. 2012.

b) Noboa O, Pérez M y colaboradores. Hipertensión Arterial 3^{er} Consenso Uruguayo. 2005.

c) Lapidus A. y colaboradores. Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo. 2011.

d) Mancia G y colaboradores. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007.

e, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2010.

f) Magee LA, et al. Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy 2008. G: Anonymous. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy 2000.

sultados más notorios fueron sobre los resultados obstétrico-neonatales.

Rey y Couturier, del Hospital Sainte-Justine (Montreal), diseñaron un estudio de casos (embarazadas hipertensas crónicas) y controles (embarazadas sin hipertensión arterial) a los que siguieron prospectivamente entre 1987 y 1991. Existía entonces cierta controversia respecto a los efectos de la hipertensión arterial en el embarazo, entre otras cosas, por estudios que no encontraban diferencia en los resultados de normotensas e hipertensas leves (PAD entre 90 y 110 mmHg)⁽¹⁹⁾. Este trabajo encontró aumento significativo del riesgo de mortalidad perinatal, preeclampsia sobreagregada, parto prematuro, pequeño para la edad gestacional y cesárea entre las embarazadas con hipertensión arterial crónica (tabla 3). Si bien en este trabajo un importante porcentaje de pacientes presentaron preeclampsia-eclampsia sobreagregada, incluso las pacientes con hipertensión arterial crónica sin preeclampsia sobreagregada tuvieron un riesgo significativamente mayor de muerte perinatal y recién nacido pequeño para la edad gestacional que las pacientes normotensas. Otros ensayos confirmaron estos resultados y agregaron a la lista de malos

resultados el desprendimiento de placenta normoinserta y la restricción del crecimiento intrauterino entre otros.

Pero, por otra parte, a estas consideraciones se agregó el metaanálisis de von Dadelszen, que encontró que una disminución de 10 mmHg de PAM en las hipertensas leves a moderadas se asociaba a una disminución de peso del neonato de 145 g. Dos años más tarde lo amplió con siete ensayos más y encontró una disminución de peso aun mayor: 176 g^(20,21).

Dado que el control de las cifras de presión arterial en pacientes con hipertensión arterial crónica leve-moderada no previene el desarrollo de preeclampsia-eclampsia, como lo demostraron Abalos y colaboradores en un metaanálisis sobre 46 ensayos randomizados⁽²²⁾, ni beneficia al feto, ha sido clásica la conducta de tolerar cifras de presión arterial que fuera del embarazo requieren intervenciones terapéuticas. Se ha argumentado que el embarazo es un período acotado y que, por lo tanto, no sería necesario ser tan estricto con las cifras, ya que no existen evidencias de riesgos maternos a corto plazo. A esto se suma la limitada cantidad de estudios con fármacos en pacientes embarazadas y el temor a que los antihipertensivos puedan disminuir el flujo placentar.

Tabla 3. Resultados obstétricos en pacientes con hipertensión arterial crónica.

Resultado	Hipertensas crónicas	Controles	Valor de p
N	337	20.077	NA
Mortalidad perinatal	45/1.000	12/1.000	<0,01
Preeclampsia sobreagregada	21,2%	2,3	<0,01
Parto prematuro	34,4%	15%	<0,01
Pequeño para la edad gestacional	15,5%	6,3%	<0,01
Cesárea	29,6%	14,2	<0,01

Modificado de Rey E, Couturier A. Am J Obstet Gynecol 1994; 171(2):410-6.

tario debido a la carencia de autorregulación de la circulación placentaria.

Sin embargo, lo que continúa preocupando a los clínicos es el riesgo materno en relación al daño de los órganos blanco. Probablemente el stroke sea el más significativo. Tomando en cuenta esta consideración, Sharshar y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo entre 1989 a 1991 y prospectivo entre 1991 y 1992, en el norte de Francia, sobre 63 maternidades y otros centros de asistencia terciaria⁽²³⁾. Encontraron 31 strokes para 348.295 nacimientos. De estos, 15 eran isquémicos y 16 hemorrágicos, es decir una tasa de 4,6 hemorragias encefálicas por cada 100.000 nacimientos. Además de verificarse una tasa baja de hemorragias cerebrales solo una de las pacientes era portadora de hipertensión arterial crónica y la mayoría se explicaron por eclampsia (siete casos) o malformaciones vasculares (seis casos). Bateman y colaboradores en un estudio de base poblacional sobre casi 7 millones de partos, entre 1993 y 2002, encontraron resultados similares con una tasa de hemorragia cerebral de 6,1 por 100.000 partos y solo 2,1% de las 423 hemorragias cerebrales tenían hipertensión crónica aislada. También en este trabajo la mayoría de las hemorragias cerebrales estaban vinculadas a estados preclámpticos⁽²⁴⁾.

En las hipertensas crónicas leves-moderadas han surgido entonces las siguientes preguntas: ¿se debe bajar la presión arterial?, ¿a partir de qué cifras?

Al respecto, las distintas organizaciones y sociedades científicas han definido indicaciones y umbrales que en general difieren unas de otras (tabla 2).

Actualmente la evidencia es insuficiente para determinar cuán estricto debe ser el control de las cifras de presión arterial en embarazadas con hipertensión en ausencia de proteinuria. El Centro Colaborador Cochrane realizó recientemente una revisión⁽²⁵⁾ comparando el control estricto versus el con-

trol muy estricto de las cifras de presión arterial en las pacientes embarazadas con hipertensión arterial leve a moderada en ausencia de proteinuria. Esta revisión no encontró diferencias significativas en la incidencia de: restricción del crecimiento intrauterino, distrés fetal, necesidad de ingreso a unidades de cuidados especiales neonatales, muerte perinatal, cesárea, edad gestacional de la finalización del embarazo ni peso del recién nacido. Así, la misma concluye que no existe evidencia para determinar cuán estricto debe ser el control de las cifras de presión arterial en función de los resultados obstétricos.

Respecto a los resultados maternos a largo plazo, los efectos de las cifras de presión arterial crónica son ampliamente conocidos, y no hay razones para creer que en este grupo de pacientes puedan ser diferentes, aunque no existe evidencia respecto a los resultados maternos a largo plazo según el control terapéutico de las cifras tensionales durante el o los embarazos.

Todos los consensos han considerado que las pacientes con hipertensión arterial crónica con evidencia de daño de órgano blanco o comorbilidad deben recibir atención especial, y probablemente disminuir los umbrales para iniciar tratamiento a fin de proteger a la madre. Es evidente que en esta situación, más que en ninguna, la decisión debe ser individualizada y dependerá de la edad, comorbilidades, afectación de órgano blanco y preferencias de la paciente.

Teniendo en cuenta los resultados obstétricos en hipertensas crónicas leves-moderadas bajo tratamiento antihipertensivo, creemos que sería prudente suspender o disminuir el tratamiento en las pacientes embarazadas con hipertensión arterial crónica cuando las cifras de PAS sean < 120 mmHg o las de PAD < 80 mmHg siempre que no haya daño de órgano blanco ni comorbilidad significativa.

A su vez, de acuerdo a las nuevas evidencias en

hipertensión crónica de la no gestante -que han disminuido los umbrales tanto para el diagnóstico como para las intervenciones terapéuticas- y a la información disponible de pacientes embarazadas, proponemos el inicio, reinicio o ajuste del tratamiento cuando las cifras sean ≥ 150 mmHg de PAS y/o ≥ 100 mmHg de PAD. Este umbral se deberá disminuir en caso de hipertensión arterial secundaria o comorbilidad (diabetes, enfermedad renal, aortopatía, stroke previo, hipertrofia del ventrículo izquierdo, microalbuminuria previa, retinopatía, dislipidemia previa o enfermedad colágeno vascular).

Diagnóstico, evaluación y seguimiento de la hipertensión arterial crónica durante la gestación

El diagnóstico de hipertensión arterial crónica puede ser previo a la gestación o realizarse en el control obstétrico; en este último caso se requiere PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg en al menos dos oportunidades separadas por más de 4-6 horas previo a las 20 semanas de edad gestacional y que persista luego de las 12 semanas de finalizado el embarazo. Para la determinación de los valores de presión arterial, la paciente debe encontrarse sentada, en reposo por 10 minutos, y con el brazo a la altura del corazón, utilizando un manguito apropiado y considerando la fase 5 de Korotkoff (desaparición de los ruidos) para determinar la PAD⁽²⁶⁾.

Al evaluar a la paciente gestante en que se conoce o plantea hipertensión arterial crónica debemos considerar:

- Antecedentes familiares: fundamentalmente de hipertensión arterial esencial o secundaria.
- Antecedentes personales: de controles de cifras tensionales y comorbilidad.
- Repercusiones sobre órgano blanco.
- Cifras de presión arterial en los controles obstétricos de la gestación actual y antecedentes obstétricos.
- Evolución durante la gestación y luego de ella.

Teniendo en cuenta estos aspectos, el diagnóstico de hipertensión arterial crónica durante la gestación y su distinción respecto a otros EHE, puede ser muy sencillo (paciente con diagnóstico previo que recibe medicación antihipertensiva), complejo (embarazo de captación tardía, sin antecedentes conocidos, con cifras tensionales elevadas y proteinuria negativa), o incluso imposible (paciente portadora de nefropatía proteinúrica e hipertensión arterial crónica que consulta en el tercer trimestre con cifras tensionales elevadas y proteinuria significativa).

Se ha planteado el uso del monitoreo ambulatorio de la presión arterial automatizado (MAPA) en 24 horas en algunas pacientes en que el diagnóstico de hipertensión arterial es incierto y para predecir la posible evolución a preeclampsia-eclampsia sobreagregada, aunque su beneficio continúa siendo controversial y probablemente su mayor utilidad sea para evitar el efecto de hipertensión de "túnica blanca"^(10,27-29). La mayoría de los equipos de MAPA están actualmente validados para su uso en el embarazo.

La frecuencia de hipertensión arterial secundaria es similar a mujeres no embarazadas, y deben buscarse causas para la misma si existe sospecha clínica o paraclínica. Entre las causas de hipertensión secundaria cabe destacar que el feocromocitoma es muy raro, pero se ha asociado con alta mortalidad materna, y que el síndrome de Cushing es muy difícil de diagnosticar durante la gestación dados los cambios en los niveles de esteroides vinculados con la gestación y la falta de estandarización de los niveles necesarios para el diagnóstico en esta situación^(13,30,31).

Además de los controles obstétricos convencionales, que incluyen visitas programadas en forma mensual, quincenal o semanal de acuerdo a la etapa de la gestación, pueden ser necesarios controles adicionales según la evolución de cada paciente. Sería recomendable la asistencia interdisciplinaria de estas pacientes, con la participación del obstetra e internista u otro *especialista médico* con formación en la asistencia de pacientes obstétricas. Idealmente, las pacientes con hipertensión crónica deberían ser evaluadas en el período preconcepcional, incluyendo la valoración etiológica de la hipertensión si corresponde, lesión de órgano blanco y comorbilidades. Respecto a los exámenes paraclínicos necesarios en la evaluación preconcepcional o, en su defecto, precozmente durante la gestación, es recomendable la valoración con:

- Glicemia.
- Hemograma.
- Azoemia, creatininemia e ionograma.
- Electrocardiograma.
- Proteinuria de 24 horas^(13,32,33).

Eventualmente puede ser necesario el uso del MAPA, el ecodoppler feto-placentario, fondo de ojo, ecocardiograma y controles adicionales de acuerdo a cada caso en particular^(32,33).

Respecto al examen de orina con proteinuria, el mismo se realiza habitualmente en todas las pacientes obstétricas como parte de la evaluación básica del embarazo en forma trimestral. En las pacientes con hipertensión arterial crónica es aconsejable valorar con más frecuencia la existencia de proteinu-

ria en la segunda mitad de la gestación, y particularmente en el tercer trimestre dado el elevado riesgo de preeclampsia-eclampsia. Así, las recomendaciones actuales sugieren la búsqueda de proteinuria en orina al menos en cada visita obstétrica durante el tercer trimestre y más frecuentemente en algunas situaciones de particular riesgo (hipertensión arterial severa)^(32,33).

Respecto a la frecuencia de control de las cifras tensionales en este grupo de pacientes, no es posible establecer una recomendación generalizable a todas las pacientes y debe ajustarse a cada caso. Los controles de las cifras tensionales deben ser al menos en cada visita al médico (mensual al inicio y semanal en la última etapa de la gestación) y puede ser necesario realizar hasta cuatro mediciones diarias en pacientes con hipertensión severa en el tercer trimestre⁽³³⁾.

Tratamiento

El tratamiento, al igual que fuera del embarazo, es farmacológico y no farmacológico, con la peculiaridad de que el tratamiento no farmacológico en la gestante es muy controversial. De estos, nos referiremos a los más utilizados.

Reposo

No existe evidencia de buena calidad para hacer recomendaciones respecto a la actividad física durante la gestación en pacientes con hipertensión arterial crónica. Se han realizado estudios tanto para evaluar el ejercicio como el reposo, sin poder establecerse actualmente una recomendación basada en evidencias al respecto⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Se ha utilizado y se sigue utilizando el reposo; en ocasiones, el reposo absoluto en cama, e incluso la hospitalización como medida terapéutica en pacientes hipertensas durante la gestación. Una revisión sistemática Cochrane encontró: cuatro ensayos randomizados con 449 embarazadas. Solo uno de ellos halló disminución en el riesgo de hipertensión severa (RR 0,58, IC 95%: 0,38 a 0,89) y de parto prematuro (RR 0,53, IC 95%: 0,29 a 0,99). Por otra parte, se puso de manifiesto la baja adherencia a esta conducta, ya que las mujeres asignadas al grupo reposo mayoritariamente elegirían en próximo embarazo no hacer reposo si se les permitiera esa opción⁽³⁷⁾. Si se le suma el bajo número de pacientes se concluye que no hay evidencia acerca del reposo. Por lo tanto no se aconseja realizar recomendaciones rutinarias específicas para pacientes con hipertensión arterial en el embarazo en lo que refiere a ejercicio físico, trabajo y reposo⁽³³⁾.

Dieta hiposódica

También la dieta hiposódica ha estado en entredicho, ya que la mujer a lo largo del embarazo debe acumular unos 900 mEq de sodio -lo que representa aproximadamente unos 53 g de sal- con los que le es posible expandir el volumen extracelular⁽¹⁴⁾.

La restricción salina estricta aparece entonces como controversial, por lo que también la Colaboración Cochrane realizó una revisión sistemática para intentar aclarar el tema. El resultado fue que ninguno de los puntos finales como hipertensión, preeclampsia, internaciones, desprendimiento placentario o mortalidad perinatal, entre otros, presentó un beneficio estadísticamente significativo⁽³⁸⁾.

Se agrega que hay indicios de que la dieta hiposódica es muy difícil de aceptar. Así, en un estudio (Países Bajos, 1997) 13% de las mujeres debieron ser excluidas del grupo "restricción", ya que no querían seguir la dieta, y en otro estudio solo el 24% de las mujeres logró reducir la excreción urinaria de sodio por debajo del nivel objetivo. Los revisores concluyen que no se debe advertir a la embarazada sobre el consumo de sal y que este debe tener en cuenta la preferencia personal.

Además, estudios en animales asociaron la dieta -tanto con alto como con bajo contenido en sodio durante la gestación- con alteraciones del desarrollo renal⁽³⁹⁾.

Actualmente no se recomienda iniciar una restricción de la ingesta sódica durante la gestación y no existen evidencias que permitan definir la conducta a seguir en aquellas pacientes que ya están realizando dieta hiposódica al momento de la gestación⁽⁴⁰⁾. Creemos que en este último caso una conducta apropiada es recomendar una dieta menos estricta en cuanto a la reducción de la ingesta de sodio.

Fármacos

Como señalamos anteriormente, la decisión en cuanto a iniciar tratamiento farmacológico es difícil y no existe consenso respecto a los valores de presión arterial con los cuales debiera plantearse su inicio, existiendo importante disparidad entre diferentes guías y recomendaciones. Una vez que se ha decidido iniciar tratamiento farmacológico debemos elegir fármacos eficaces, pero a su vez inocuos para el embrión o feto. Como los estudios de intervención con pacientes embarazadas son extremadamente escasos en esta área, es conveniente utilizar fármacos con amplia experiencia en su uso en esta situación, lo que brinda mayor seguridad. En este sentido, metildopa, labetalol y nifedipina son los fármacos preferidos para su uso en la gestación. La

metildopa, en nuestro medio así como para varios autores, es el tratamiento de primera línea⁽⁴¹⁾.

Metildopa

Es el fármaco de elección por su amplísima utilización desde hace más de 40 años sin que se hayan informado teratogenia o efectos adversos embrio-fetales⁽⁴²⁾. Tampoco ha evidenciado alterar la hemodinamia fetal ni placentaria. Incluso se han realizado estudios de seguimiento de los hijos de madres tratadas con este fármaco durante la gestación sin encontrar efectos adversos a largo plazo en el coeficiente intelectual, concentración, desarrollo motor y comportamiento en la escuela primaria⁽⁴³⁾. La dosis habitual es de 0,5 a 3 gramos día divididos cada 6-8 horas.

Betabloqueantes

Los betabloqueantes han sido extensamente utilizados en el embarazo y no se han informado malformaciones; además tienen la ventaja de existir presentaciones para uso parenteral. Hay estudios que evidencian restricción del crecimiento intrauterino y menor peso al nacer, particularmente con el uso de atenolol⁽⁴⁴⁾. Los más seguros para su uso en el embarazo son el labetalol y el metoprolol. Con labetalol existen incluso estudios de seguimiento de niños expuestos in útero que no evidencian alteraciones del desarrollo⁽⁴³⁾.

Calcioantagonistas

Los datos en humanos sugieren que no serían teratogénicos. Sin embargo, la utilización de la nifedipina ha despertado polémica por la posibilidad de provocar hipotensión e hipoperfusión placentaria severa cuando se usan por vía sublingual, vía que debe quedar proscrita. Por tanto, se recomienda usar preparados de liberación lenta^(41,42).

Diuréticos

Los diuréticos estarían contraindicados en la preeclampsia por el hecho teórico de ser esta condición un modelo hemodinámico de hemoconcentración. Sin embargo, fuera de la preeclampsia no hay ninguna razón para no usarlos si son necesarios. Un metaanálisis del año 1985 no encontró efectos significativos sobre el producto de la concepción. El Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy manifestó expresamente que los diuréticos son eficaces y seguros y que pueden utilizarse sobre todo para potenciar la respuesta a otros antihipertensivos⁽¹⁴⁾.

Por lo tanto si están indicados, las tiazidas, que

tampoco presentan otros efectos adversos embrio-fetales, serían eficaces y seguras⁽⁴²⁾.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) son probadamente riesgosos, sobre todo cuando se utilizan durante el segundo y tercer trimestre. La mayor evidencia se acumula para los IECA, pero también hay informes que vinculan a los ARA II con efectos adversos fetales. Con los IECA se han descrito oligohidramnios, defectos de la bóveda craneana (hipocalvaria), anuria y falla renal, entre otros efectos fundamentalmente fetotóxicos^(42,45). No es tan claro si provocan malformaciones cuando son utilizados durante el primer trimestre⁽⁴²⁾. Así, Cooper y colaboradores encontraron un aumento de malformaciones (RR 2,75, IC 95%: 1,72 a 4,27) y sobre todo aumento de defectos cardíacos (RR 3,2, IC95%: 1,89 a 7,30) con la exposición a los IECA en el primer trimestre en comparación con no expuestos a antihipertensivos⁽⁴⁶⁾. Pero un estudio de base poblacional unas 15 veces más numeroso, no confirmó estos resultados. Este estudio encuentra un riesgo de defectos cardíacos similar tanto para los expuestos –en el primer trimestre– a IECA, como a otros antihipertensivos. Más sorprendente aun fue que el riesgo era similar en los hijos de madres hipertensas que no habían recibido tratamiento. Los autores terminan planteando la posibilidad de que la hipertensión subyacente pueda ser la causa de las malformaciones⁽⁴⁷⁾.

Como sea, creemos que hay alternativas más seguras para tratar a una mujer en edad reproductiva con hipertensión arterial crónica, pero si se produce la concepción bajo estos fármacos, deberemos suspenderlos sin alarmar a la paciente.

Preeclampsia-eclampsia sobreagregada a hipertensión arterial crónica

Predecir, diagnosticar y prevenir la preeclampsia-eclampsia no es sencillo en las pacientes embarazadas portadoras de hipertensión arterial crónica.

El clínico que asiste a una embarazada con hipertensión arterial crónica debe saber que esta condición (como otras) aumenta varias veces el riesgo de preeclampsia. Las condiciones clínicas que más aumentan el riesgo de preeclampsia-eclampsia son el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (RR 9,72), la hipertensión arterial crónica (RR 9,21), la preeclampsia previa (RR 7,19), la diabetes (RR 3,56) y las nefropatías previas (RR 2,94)^(9,19,48).

Se han buscado extensamente marcadores clínicos o paraclínicos que permitan predecir que pacientes hipertensas presentarán preeclampsia. Hay trabajos que demuestran que algunas condiciones, como haber presentado preeclampsia previa, la duración de la hipertensión arterial, los valores de PAD, la edad materna > 40 años, embarazo múltiple y el índice de masa corporal aumentan la probabilidad de preeclampsia⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Asimismo se han estudiado múltiples marcadores como la uricemia, la actividad de la renina plasmática, el ecodoppler feto-placentario, la tirosinasa 1, el MAPA y la endoglobina, entre otros^(4,51,52,53).

Sin embargo, no existen síntomas, signos o estudios paraclínicos que solos o combinados tengan la suficiente sensibilidad y especificidad para ser empleados como predictores de preeclampsia en la actualidad^(4,53).

El diagnóstico de preeclampsia-eclampsia sobregregada en las pacientes hipertensas crónicas es particularmente dificultoso y requiere un alto índice de sospecha clínica para realizarlo precozmente. Los elementos que llevan a plantear el diagnóstico son:

- Aumento brusco de los valores de presión arterial.
- Aparición de proteinuria significativa ($\geq 0,3$ g/24 horas) o aumento marcado o brusco de los valores de proteinuria si ya estaba presente en la primera mitad del embarazo.
- Plaquetopenia o alteración de los valores de enzimas hepáticas sin otra causa que lo explique⁽³²⁾.

Existen síntomas sugestivos de preeclampsia-eclampsia: cefalea intensa, visión borrosa o escotomas centellantes, vómitos, dolor persistente en epigastrio y/o hipocondrio derecho. Es de importancia que los médicos que asisten a pacientes embarazadas y pacientes con alto riesgo de preeclampsia-eclampsia estén alertas frente a su aparición y realizar una valoración exhaustiva en caso de presentarse los mismos antes de descartar la preeclampsia-eclampsia como causa^(32,33). Sin embargo, el diagnóstico puede ser particularmente dificultoso en este contexto y se deberá interpretar cuidadosamente la clínica y la paraclínica en cada caso concreto.

Múltiples intervenciones en el nivel de actividad física, alimentación y suplementos vitamínicos, así como medicamentos, han sido valorados para disminuir el riesgo de preeclampsia-eclampsia en pacientes de alto riesgo. Actualmente se ha podido demostrar que las pacientes con alto riesgo se benefician de intervenciones preventivas que deben ini-

ciarse precozmente en el embarazo; estas son la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico y de suplementos de calcio para aquellas pacientes con baja ingesta dietética.

Prevención con bajas dosis de ácido acetilsalicílico

Debido a que la activación plaquetaria y el balance de la actividad tromboxano/prostaciclina han sido implicados en la fase preclínica de la preeclampsia, el uso de agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico ha sido ampliamente estudiado con el fin de retrasar o impedir el desarrollo de preeclampsia en pacientes de moderado-alto riesgo^(51,54).

En el año 2007 se publicó un metaanálisis Cochrane que incluyó a más de 37.000 pacientes y describió una reducción del riesgo de preeclampsia con el uso de agentes antiplaquetarios (fundamentalmente ácido acetilsalicílico) de 17% globalmente, con una marcada reducción del riesgo relativo en pacientes de alto y moderado riesgo de preeclampsia (número necesario a tratar de 19 para pacientes de alto riesgo). Este metaanálisis también evidenció una reducción de 8% de riesgo de parto pretérmino, reducción del riesgo de muerte feto-neonatal en 14% y de 10% de pequeño para la edad gestacional⁽⁵⁵⁾.

Otro metaanálisis más reciente encuentra una reducción del riesgo de preeclampsia de 21% (RR 0,79, IC: 95% 0,65-0,97) para las pacientes de alto riesgo. No se demostró beneficio para las mujeres de bajo riesgo. Estos resultados parecen ser mejores si el ácido acetilsalicílico se inicia antes de las 16 semanas⁽⁵⁶⁾.

Las dosis utilizadas en diferentes estudios han sido variadas, pero no se ha demostrado que dosis superiores a 75-100 mg aporten beneficio⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Por tanto, actualmente se recomienda iniciar precozmente (antes de la semana 14-16 de edad gestacional) ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75 mg) a las pacientes con alto y moderado riesgo de preeclampsia^(51,56). Son consideradas pacientes de moderado riesgo aquellas con antecedentes familiares de preeclampsia, ser adolescentes, tener un IMC ≥ 35 , tener un embarazo múltiple o las que tienen anormalidades en el doppler uterino. En tanto, las pacientes de alto riesgo de preeclampsia son las que presentan hipertensión crónica, diabetes 1 o 2, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune (sobre todo lupus eritematoso sistémico y/o presencia de anticuerpos antifosfolípidos) o las que han tenido hipertensión en un embarazo anterior^(48,51).

Prevención con suplementos de calcio

Estudios epidemiológicos han evidenciado que la baja ingesta de calcio en la dieta se asocia con eclampsia, lo que ha llevado a la valoración del uso de suplementos de calcio para prevenir la preeclampsia-eclampsia⁽⁵¹⁾.

Existen incluso trabajos que han evidenciado descenso de las cifras de presión arterial en los hijos de madres que recibieron suplementación con calcio durante la gestación^(57,58).

Belizán y colaboradores, del Centro Rosarino de Estudios Perinatales, han investigado extensamente los efectos del calcio en la dieta sobre los trastornos hipertensivos del embarazo. En uno de sus trabajos más reconocidos randomizaron a 1.194 mujeres cursando 20 semanas de edad gestacional a recibir suplemento de calcio (2 g/día) versus placebo hasta la finalización de la gestación y encontraron una disminución significativa del riesgo de estados hipertensivos del embarazo (RR 0,63 IC 95%: 0,44-0,90)⁽⁵⁹⁾.

Un metaanálisis reciente concluye, asimismo, que la suplementación de calcio en pacientes con una dieta pobre en este elemento disminuye el riesgo de preeclampsia (RR 0,41 IC 95%: 0,24-0,69)⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, esto no se ha podido demostrar en pacientes con un adecuado aporte de calcio en su dieta y se debió recurrir a la realización del metaanálisis tomando en cuenta solo ensayos realizados en países subdesarrollados para demostrar el beneficio de la suplementación⁽⁶⁰⁾.

Otro metaanálisis llevado a cabo por el Centro Colaborador Cochrane incluyó un total de 15.730 mujeres y concluyó que existe una reducción del riesgo de elevación de las cifras tensionales en las pacientes que reciben calcio en comparación con quienes reciben placebo (RR 0,65 IC 95%: 0,53-0,81), con mayor efecto en aquellas mujeres con baja ingesta basal de calcio (RR 0,36 IC 95%: 0,20-0,65). Este trabajo también encontró una disminución significativa de parto pretérmino y un aumento del riesgo relativo de síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) que los autores consideraron era superado por los beneficios de la suplementación con calcio⁽⁶¹⁾.

Se recomienda, entonces, utilizar suplementación con calcio en las pacientes embarazadas con riesgo de preeclampsia-eclampsia durante la gestación, particularmente en aquellas con baja ingesta de calcio en la dieta a dosis de 1-1,5 g día^(32,61).

Hipertensión gestacional

Se define como la hipertensión arterial (PAS \geq 140 mmHg y/o \geq PAD 90 mmHg) que se presenta luego

de las 20 semanas de gestación y que no asocia proteinuria significativa⁽¹⁴⁾.

Se debe tener en cuenta que la hipertensión gestacional siempre es un diagnóstico provisorio. Si aparece proteinuria significativa estaremos en presencia de una preeclampsia, si la hipertensión arterial persiste más allá de las 12 semanas del parto, será una hipertensión crónica que había quedado oculta por la caída de las resistencias del embarazo, y si desaparece en el puerperio se tratará de una hipertensión transitoria.

La hipertensión gestacional obliga a la estrecha vigilancia porque entre 15% y 25% evolucionarán a preeclampsia. Sabiendo, además, que cuanto más precoz sea la aparición de la hipertensión gestacional, mayor será el riesgo de evolucionar a preeclampsia^(62,63).

Hipertensión posparto

Se debe considerar que la hipertensión posparto en ocasiones aparece con la paciente aún internada y en otras lo hace en domicilio. Es una situación muy frecuente y muchas veces inquietante, ya que si la hipertensión se inicia en el posparto de una mujer previamente normotensa, plantea varios desafíos. El primero que debemos conocer es que puede haber preeclampsia y/o eclampsia en el posparto; puede tratarse de una hipertensa crónica que se manifiesta en este contexto o incluso raramente puede ser una hipertensión arterial secundaria que el embarazo hizo pasar desapercibida como es el caso del hiperaldosteronismo primario.

Se debe recordar que la presión arterial en el posparto aumenta progresivamente alcanzando cifras máximas entre el tercer y el sexto día de puerperio. Las razones de este comportamiento son múltiples: reabsorción de edemas, pérdida de la caída de las resistencias vasculares del embarazo, dolor, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sobrecarga salina (fluidoterapia), entre otras causas⁽⁶⁴⁾.

Tratamiento

La hipertensión del posparto puede ser severa y provocar complicaciones graves como stroke o edema agudo de pulmón. La elección del fármaco debe tener en cuenta aquel que el clínico maneje mejor –como queda expresado en las conclusiones de una revisión Cochrane– y que no sea riesgoso para el neonato⁽⁶⁴⁾.

Son pocos los datos que hay sobre los fármacos antihipertensivos y la lactancia. En general se los considera compatibles a todos. Los betabloqueantes tienen algún riesgo (sobre todo propranolol) de acumularse en la leche materna probablemente por ser

bases débiles. Existen algunas dudas con respecto a los IECA, sobre todo enalapril, y los ARA II, pero no están formalmente contraindicados. Hay datos de seguridad con captopril y tiazidas⁽⁴²⁾.

En nuestra experiencia, la juiciosa utilización de diuréticos es efectiva en la hipertensión posparto.

Hipertensión severa

Hay algunas discrepancias en las cifras a partir de las cuales se habla de hipertensión severa en el embarazo, pero se toma en general como umbral una PAS \geq 160-170 mmHg y/o una PAD \geq 100-110 mmHg. Sin embargo, creemos que más importante que las cifras aisladas es considerar el contexto clínico, ya que si estamos en un contexto preeclámptico estas cifras pueden ser aun más riesgosas. Por ejemplo, en la paciente hipertensa crónica la autorregulación del flujo sanguíneo encefálico estaría desplazada hacia cifras más altas que las de una paciente no gestante normal. En cambio, tanto la embarazada normal y aun más la embarazada preeclámptica tendrían desplazada la autorregulación hacia cifras menores. Esto haría que las pacientes preeclámpticas sean más vulnerables a cifras menos altas de presión arterial⁽⁶⁵⁾.

La preeclampsia se define como la aparición de hipertensión arterial (PAS $>$ 140 mmHg y/o PAD $>$ 90 mmHg) luego de las 20 semanas de gestación acompañada de proteinuria significativa (\geq 0,3 g/orina de 24 horas). Sin embargo, no debemos olvidar que es una definición operativa y que en realidad la preeclampsia es un síndrome clínico complejo, potencialmente muy grave y de expresión multisistémica, con disfunción endotelial y alteraciones inmunológicas e inflamatorias de distinta intensidad y que cualquiera de los componentes de la definición puede inicialmente faltar.

Manejo de la hipertensión severa

El enfoque anterior nos lleva a plantear que si se trata de una hipertensión severa en un contexto preeclámptico, se trata de una emergencia médica, se debe realizar tratamiento antihipertensivo –en general– por vía parenteral, se tendrá como objetivo llevar las cifras a un nivel de seguridad $<$ 160/105 mmHg y se deberá considerar la interrupción del embarazo en consulta urgente y en acuerdo con la opinión del obstetra. El uso de sulfato de magnesio en la preeclampsia severa ha reducido a la mitad el riesgo de eclampsia y probablemente ha contribuido significativamente a la reducción de la mortalidad materna por estados hipertensivos del embarazo^(6,66). Así, la indicación de sulfato de magnesio por

vía parenteral debe ser considerada siempre que se plantee preeclampsia severa o eclampsia.

Si se trata de un contexto no preeclámptico y sin daño de órgano blanco, no será una emergencia y se podrá recurrir a la medicación por vía oral.

Por último, si hay síntomas o signos de daño o disfunción de órgano blanco (cefalea, disnea, dolor torácico, oliguria, etcétera) se recurrirá al tratamiento urgente de la hipertensión por vía preferentemente parenteral; pero, por sobre todas las cosas, se volverá a considerar el diagnóstico de preeclampsia.

Elección del fármaco

Desde la aparición del metaanálisis que vinculó a la hidralazina con malos resultados obstétricos, el labetalol ha pasado a ser el fármaco de elección para la urgencia hipertensiva del embarazo⁽⁶⁷⁾.

Otras alternativas son la nifedipina de acción prolongada por vía oral (no sublingual), la nitroglicerina en el contexto de falla cardíaca, y en condiciones seleccionadas de emergencia hipertensiva, el nitroprusiato, que se deberá utilizar en forma limitada para evitar la fetotoxicidad del fármaco^(9,42,68).

Conclusión

Los EHE son una de las principales causas de morbilidad materno-fetal a nivel mundial y son la principal causa de muerte materna en muchos países desarrollados. Los cambios fisiológicos del embarazo, como la intensa caída de las resistencias periféricas, pueden explicar cierto subdiagnóstico de la hipertensión arterial, pero además imponen condiciones dinámicas que obligan al control seriado de la presión arterial en cada contacto con la gestante.

Reconocer la repercusión de los EHE y en particular de la hipertensión crónica sobre la madre y los resultados obstétricos es parte esencial de la comprensión del manejo de estas entidades. El tratamiento tanto no farmacológico como farmacológico deberá tener la precaución de proteger a la madre sin dañar al producto de la concepción. Se evitarán restricciones estrictas y sistemáticas de sodio así como los tratamientos farmacológicos agresivos que puedan bajar excesivamente las cifras de presión arterial.

Es preciso tener en cuenta que el más riesgoso y grave de los estados hipertensivos, la preeclampsia/eclampsia, supone un desafío diagnóstico para el clínico; mayor aun cuando se trata de una paciente hipertensa crónica. Y si bien no es posible predecir con exactitud aquellas madres que sufrirán un estado preeclámptico, sí es posible realizar intervencio-

nes preventivas, aunque más no sea modestamente, en aquellas gestantes con mayor riesgo.

Por último es necesario recordar que la severidad de la preeclampsia no viene dada solo por las cifras de la presión arterial sino por su fisiopatología de expresión multisistémica y las potenciales graves complicaciones que pueden sobrevenir.

Bibliografía

1. **Organización Mundial de la Salud.** Objetivos de Desarrollo del Milenio. Disponible en: http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/about/es/index.html (Consultado el 30/03/2013).
2. **Ronsmans C, Campbell O.** Quantifying the fall in mortality associated with interventions related to hypertensive diseases of pregnancy. *BMC Public Health* 2001;11(Suppl3):S8-S19.
3. **Leeman L, Fontaine P.** Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am Fam Physician* 2008;78(1):93-100.
4. **Barra S, Cachulo M, Providencia R, Leitao-Marques A.** Hypertension in Pregnancy: The current state of the art. *Rev Port Cardiol* 2012; 31(6):425-2.
5. **Hutcheon J, Lisonkova S, Joseph K.** Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25 (4):391-403.
6. **Lo J, Mission J, Caughey A.** Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(2):124-32.
7. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional para el Monitoreo y Reducción de las Muertes de Mujeres por causa del Embarazo, Parto, Cesárea, Puerperio y Aborto. Informe 2009. Disponible en: www.msp.gub.uy/andocasociado.aspx?3920,18451 (Consultado el 30/3/2013).
8. **Bell M.** A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2010; 39(5):510-8.
9. **Chesley's.** Hypertensive Disorders in Pregnancy. 3rd ed. USA: Elsevier Inc., 2009.
10. **Rosene-Montella K, Keely E, Barbour L, Lee R.** Medical Care of the Pregnant Patient. 2nd ed. USA: Sehridan Press, 2008.
11. **Hall M, George E, Granger J.** El corazón durante el embarazo. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(11):1045-50.
12. **Oakley C, Warnes C.** Heart Disease in Pregnancy. Second Edition. USA: Blackwell Publishing, 2007.
13. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** ACOG Practice Bulletin N°125: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119(2 Pt1):396-407.
14. Anonymous. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): S1-S22.
15. **Noboa O, Pérez M, et al.** Capítulo 5. Estados hipertensivos en el embarazo. Disponible en: <http://www.suc.org.uy/pdf/consenso%20ha3.pdf>. (Consultado el 30/3/2013).
16. **Geronimus A, Andersen F, Bound J.** Differences in Hypertension Prevalence Among U.S. Black and White Women of Childbearing Age. *Public Health Rep* 1991; 106(4): 393-9.
17. **Bianchi M, Fernández Cean J, Carbonell M, Bermúdez C, Manfredi J, Folle L.** Encuesta epidemiológica de hipertensión arterial en Montevideo. Prevalencia, factores de riesgo, plan de seguimiento. *Rev Med Uruguay* 1994; 10: 113-20.
18. **Seely E, Maxwell C.** Chronic Hypertension in Pregnancy *Circulation* 2007;115(7):e188-e190.
19. **Rey E, Couturier A.** The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(2): 410-6.
20. **von Dadelszen P, Ornstein M, Bull S, Logan A, Koren G, Magee L.** Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355(9198):87-92.
21. **von Dadelszen P, Magee L.** Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(12):941-5.
22. **Abalos E, Duley L, Steyn D, Henderson-Smart D.** Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002252.
23. **Sharshar T, Lamy C, Mas JL.** Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke in Pregnancy Study Group. Stroke* 1995; 26(6):930-6.
24. **Bateman B, Schumacher H, Bushnell C, Pile-Spellman J, Simpson L, Sacco R, et al.** Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 2006; 67(3): 424-9.
25. **Nabhan A, Elsedawy M.** Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6(7): CD006907.
26. **Lindheimer M, Taler S, Cunningham G.** ASH Position Paper: Hypertension in Pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2008;2(6):484-94.
27. **Padiyar A, Rahman M.** Ambulatory blood pressure monitoring: an argument for wider clinical use. *Cleve Clin J Med* 2007; 74(11): 831-8.

28. **Dehaeck U, Thurston J, Gibson P, Stephanson K, Ross S.** Blood Pressure Measurement for Hypertension in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(4):328-34.
29. **Ramsay G, von Dadelszen P, Magee L.** Out-of-office Blood-pressure Measurement in Pregnancy. *Hypertens Can* 2007; 91: 1-4.
30. **Mohamed Ismail N, Abd Rahman R, Abd Wahab N, Muhammad R, Nor Azmi K.** Pheochromocytoma and pregnancy: a difficult and dangerous ordeal. *Malays J Med Sci* 2012; 19(1): 65-8.
31. **Borna S, Akbari S, Eftekhar T, Mostaan F.** Cushing's syndrome during pregnancy secondary to adrenal adenoma. *Acta Med Iran* 2012;50(1):76-8.
32. **Lapidus A.** Sociedad Argentina de Hipertensión en el embarazo. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Segunda edición 2010. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/pdf/Guia_Hipertension.pdf (Consultado 30/3/2013).
33. **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.** Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50475/50475.pdf> (Consultado 30/3/2013).
34. **Magee L, Helewa M, Moutquin J, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars.** Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(3):S1-S48.
35. **Fortner R, Pekow P, Whitcomb B, Sievert L, Markenson G, Chasan-Taber L.** Physical activity and hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(4): 639-46.
36. **Kasawara K, do Nascimento S, Costa M, Surita F, Silva J.** Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(10):1147-57.
37. **Meher S, Duley L.** Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(2): CD005942.
38. **Duley L, Henderson-Smart DJ.** Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. *Cochrane Database of Syst Rev* 1999; (3): CD001687.
39. **Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Becker L, Müller A, Weckbach M, et al.** Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301: F344-F354.
40. **Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy.** *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(3): S1-S38.
41. **Podymow T, August P.** Antihypertensive Drugs in Pregnancy. *Semin Nephrol* 2011;31(1): 70-85.
42. **Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** *Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9^a ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 2011.
43. **Pasker-de Jong P, Zielhuis G, van Gelder M, Pellegrino A, Gabreëls F, Eskes T.** Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study. *BJOG* 2010;117(9):1080-6.
44. **Bayliss H, Churchill D, Beevers M, Beevers D.** Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for "pharmacological programming" in the first trimester?. *Hypertens Pregnancy* 2002;21(2):161-74.
45. **Al-Maawali A, Walfisch A, Koren G.** Taking angiotensin-converting enzyme inhibitors during pregnancy: is it safe? *Can Fam Physician* 2012; 58(1):49-51.
46. **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.
47. **Li D, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR.** Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d5931.
48. **Duckitt K, Harrington D.** Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330(7491): 565.
49. **Chappell L, Enye S, Seed P, Briley A, Poston L, Shennan A.** Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008;51(4):1002-9.
50. **Sibai B, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al.** Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;339:667-71.
51. **Thangaratnam S, Langenveld J, Mol B, Khan K.** Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(4):419-33.

52. **Levine R, Lam C, Qian C, Yu K, Maynard S, Sachs B, et al. CPEP Study Group.** Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355(10):992-1005.
53. **Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, et al.** Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension* 2012;59(3):740-6.
54. **Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al.** Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(2):402-14.
55. **Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King J.** Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004659.
56. **Trivedi NA.** A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *J Postgrad Med.* 2011; 57(2):91-5.
57. **Hatton DC, Harrison-Hohner J, Coste S, Reller M, McCarron D.** Gestational calcium supplementation and blood pressure in the offspring. *Am J Hypertens* 2003;16:801-5.
58. **Belizan JM, Villar J, Bergel E, del Pino A, Di Fulvio A, Galliano SV, et al.** Long-term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ* 1997;315(7103):281-5.
59. **Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E.** Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991;325(20):1399-405.
60. **Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA.** Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health* 2011; 11(3): S18.
61. **Hofmeyr G, Lawrie T, Atallah Á, Duley L.** Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;8:CD001059.
62. **Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M.** Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(11): 1177-84.
63. **Barton J, O'Brien J, Bergauer N, Jacques D, Sibai B.** Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(5):979-83.
64. **Magée L, Sadeghi S.** Prevención y tratamiento de la hipertensión posparto (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
65. **Cipolla M.** Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension* 2007;50(1):14-24.
66. **Duley L, Gülmezoglu A, Henderson-Smart D, Chou D.** Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10(11):CD000025.
67. **Magée L, 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.
68. **Duley L, Henderson-Smart D, Meher S.** Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006 Jul; 19(3):CD001449.