

Consideraciones actuales acerca de la enfermedad hipertensiva del embarazo y el puerperio

MSc. Dr. Alain Cruz Portelles^a, MSc. Dr. Idaer M. Batista Ojeda^a, Dr.C. Ernesto Medrano Montero^a y Dr. Alfredo Ledea Aguilera^b

^a Unidad de Cuidados Intensivos.

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hospital General Universitario "Vladimir I. Lenin". Holguín, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 14 de octubre de 2013

Aceptado: 05 de noviembre de 2013

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

CIUR: crecimiento intrauterino retardado

ECV: enfermedad cerebrovascular

EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo

EPA: edema pulmonar agudo

HTA: hipertensión arterial

NHBPEP: Programa Nacional Americano para la Educación de los pacientes con HTA

PA: presión arterial

Versiones On-Line:

[Español - Inglés](#)

✉ A Cruz Portelles

Cervantes 1A. Rpto Zayas, CP 80100
Holguín, Cuba.

Correo electrónico:

alain@hvil.hlg.sld.cu

RESUMEN

La enfermedad hipertensiva del embarazo afecta entre el 5-7 % de las gestaciones y figura entre las principales causas de morbilidad y mortalidad materna mundialmente. Esta enfermedad varía desde formas leves hasta preeclampsia grave/eclampsia. Aunque recientemente se ha observado un auge en las investigaciones, aún quedan muchos puntos por esclarecer, fundamentalmente en el campo de la patogenia, la profilaxis y el tratamiento. La presente revisión se basa en las más recientes evidencias disponibles sobre la enfermedad hipertensiva del embarazo. Aspectos relacionados con la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento específico de la hipertensión arterial en el embarazo y sus principales complicaciones se analizan en el presente artículo.

Palabras clave: Preeclampsia, Eclampsia, Presión arterial, Obstetricia, Hipertensión arterial

Current issues on hypertensive disorders of pregnancy and puerperium

ABSTRACT

Hypertensive disorders of pregnancy complicate 5 to 7% of all pregnancies and are one of the leading causes of maternal morbidity and mortality worldwide. These disorders vary from mild hypertension to severe preeclampsia/eclampsia. Recently, there have been major advances in the study of these disorders; however, many aspects need to be resolved, mainly concerning pathogenesis, prevention and management. This review is based on the latest available evidence on hypertensive disorders of pregnancy. Aspects related with classification, diagnosis and management of hypertension in pregnancy and its main complications are discussed in this article.

Key words: Preeclampsia, Eclampsia, Blood pressure, Obstetrics, Hypertension

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) figura entre las enfermedades más frecuentes del embarazo y el puerperio, y afecta entre 5-7 % de todos los embarazos¹.

Aunque la mortalidad por esta causa ha disminuido en los últimos años, la enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materno-fetal globalmente². Según el Centro Nacional de Estadísticas de Salud de Estados Unidos, la EHE fue la segunda causa de hospitalización relacionada con el parto (7,37 %) entre 1998-1999, después del parto pretérmino; y fue la tercera causa de muerte materna (17,6 %). Junto a las hemorragias obstétricas; la emergencia hipertensiva aporta el 50 % de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos obstétricas^{1,3}.

Las intervenciones para reducir la incidencia de EHE, incluyendo la preeclampsia/eclampsia en la población general, han sido desalentadoras. La clave del tratamiento incluye la supervisión prenatal de la salud materno-fetal con la terminación del embarazo oportunamente para atenuar las consecuencias de la enfermedad. Aunque la incidencia de EHE se incrementa progresivamente, los estudios sobre fármacos antihipertensivos para la utilización en la gestante son escasos, y se siguen empleando los mismos medicamentos que años atrás. Muchos de ellos están contraindicados en el embarazo por atravesar la placenta y provocar alteraciones fetales.

La llegada de una gestante o púérpera al departamento de emergencias con cifras elevadas de presión arterial (PA) es una situación preocupante para pacientes, familiares y médicos, ya que puede implicar un desenlace fatal. En cada paciente es imperativo clasificar la intensidad y el tipo de EHE para tomar la conducta más apropiada en cada caso.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR DE LA GESTANTE

El embarazo supone una extensión de la circulación para suplir las necesidades placentario-fetales y uterinas crecientes, por lo que deben ocurrir una serie de transformaciones que permitan lograr el crecimiento y desarrollo del producto de la concepción. Un incremento marcado del gasto cardíaco y de los volúmenes intra y extravascular aparece rápidamente durante la primera mitad del embarazo para luego estabilizarse. La PA sigue una curva algo parabólica con disminución progresiva durante el primer trimestre y más marcada hacia las 22-24 semanas, para luego elevarse discretamente hacia el final de la gestación⁴. El incremento manifiesto del gasto cardíaco no provoca una elevación significativa de la PA debido a la disminución de la

resistencia vascular periférica mediada, en gran medida, por el efecto de las hormonas. En las pacientes con preeclampsia/eclampsia la resistencia vascular periférica aumenta⁵.

El flujo sanguíneo renal se incrementa por la vasodilatación, lo que genera una elevación de la tasa de filtrado glomerular y una marcada estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona. El incremento de la tasa de filtrado hace que disminuyan las cifras de creatinina en estas pacientes⁶. Por ende, una creatinina mayor que 80 $\mu\text{mol/L}$ (0,9 mg/dL) puede ser indicativo de una nefropatía en el embarazo o el puerperio. El volumen intravascular se encuentra aumentado en aproximadamente 2 litros por retención de agua y sodio. La caída de la PA durante el segundo trimestre, momento en que se captan la mayoría de los embarazos, puede hacer que no se detecte una HTA crónica y más tarde sea malinterpretada como una preeclampsia/eclampsia. La generalidad de los cambios fisiológicos del embarazo dificultan encontrar la probable causa de la HTA crónica en las gestantes.

TÉCNICA PARA LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Según el Programa Nacional Americano para la Educación de los pacientes con HTA (*NHBPEP*, por sus siglas en inglés)⁷ para la correcta determinación de la PA, la paciente debe permanecer previamente sentada, a 45 grados, y tranquila durante algunos minutos. El manguito del esfigmomanómetro debe cubrir 2/3 del brazo, se coloca en el lado derecho a nivel del corazón y se insufla lentamente hasta 30 mmHg por encima de la pérdida del pulso arterial. Luego, se deja salir el aire a razón de 2-3 mmHg hasta que se constata el primer ruido de Korotkoff (PA sistólica) y se mantiene el descenso de la presión hasta que se escucha el quinto ruido de Korotkoff (PA diastólica). Se considera HTA cuando la PA sistólica es ≥ 140 mmHg o ≥ 90 mmHg la diastólica, preferiblemente medida al menos en dos ocasiones, separadas por 4-6 horas⁷. Anteriormente, un incremento de 30 mmHg sobre la PA sistólica basal o 15 mmHg sobre la diastólica basal era considerado como EHE. Sin embargo, el consenso del *NHBPEP*, al tener en cuenta algunos estudios que muestran que el resultado es similar en las gestantes con incremento de PA 30/15 mmHg que cuando la presión no sobrepasa los 140/90 mmHg, no reconoce estos valores como EHE. No obstante, estas pacientes deben ser consideradas de riesgo. Los dispositivos electrónicos de medición de la PA pueden subestimar su medición.

CLASIFICACIÓN DE LA EHE

Varias clasificaciones han sido propuestas⁸. La aceptada por la *NHBPEP* divide la EHE en cuatro grupos o categorías⁷:

1. Preeclampsia-eclampsia: HTA $\geq 140/90$ mmHg acompañada de lesión en uno o más sistemas de órganos (nervioso central, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, hematológico, renal, circulación útero-placentaria/fetal), que desaparece en un período de tres meses posparto.
2. HTA crónica: Hipertensión que se diagnostica antes de las 20 semanas de gestación.
3. HTA crónica con preeclampsia sobreañadida: gestante con HTA crónica en la que aparecen lesiones en órganos o sistemas de órganos no afectados previamente por la HTA crónica.
4. Hipertensión gestacional: HTA que aparece después de las 20 semanas de embarazo sin lesiones en los sistemas de órganos.

Preeclampsia-eclampsia

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica, única de la especie humana, caracterizada por HTA y afectación de sistemas de órganos con intensidad variable. La mayoría de las muertes por preeclampsia/eclampsia se deben a hemorragias periparto, enfermedad cerebrovascular (ECV), edema pulmonar con insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia hepática y trastornos de la coagulación, entre otras. Las mujeres con preeclampsia tienen mayor riesgo de padecer HTA, ECV o cardiopatía isquémica en etapas tardías de la vida⁹. Aunque el ácido úrico se encuentra elevado con mucha frecuencia, no se ha demostrado que este metabolito sea un predictor de resultado desfavorable para la madre. Algunas situaciones infrecuentes pueden causar preeclampsia antes de las 20 semanas, entre las que figuran la mola hidatiforme, las gestaciones múltiples, el síndrome antifosfolipídico, las anomalías fetales o placentarias, o la enfermedad renal grave^{10,11}.

La preeclampsia grave se corresponde con cifras marcadamente elevadas de PA ($\geq 150/110$ mmHg), acompañada de deterioro significativo de las funciones orgánicas (**Tabla 1**)^{10,12-16}. El síndrome *HELLP* se considera una forma de preeclampsia grave caracterizada por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas (TGP y LDH) y trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$)¹⁷. Las formas iniciales leves pueden pasar desapercibidas. Los pacientes con sospecha de este síndrome deben ingresarse con seguimiento estricto y valorar la interrup-

ción del embarazo de progresar las alteraciones. Los cambios pueden persistir hasta una semana después del parto. Las alteraciones en la placentación en estas pacientes a menudo provocan fetos con crecimiento intrauterino retardado (CIUR), prematuros o que sufran muerte intrauterina.

Tabla 1. Diagnóstico de preeclampsia grave.

HTA sistólica (≥ 140 mmHg), Grave (≥ 160 mmHg) y crisis hipertensiva (≥ 180 mmHg). HTA diastólica (≥ 90 mmHg) y crisis hipertensiva (≥ 110 mmHg). Con una o más de las siguientes alteraciones	
Órganos y sistemas de órganos	Alteraciones
Sistema cardiovascular	Edema pulmonar
Sistema nervioso central	Convulsiones (eclampsia) Cefalea Trastornos visuales Papiledema Hiperreflexia/clonus
Sistema gastrointestinal	Enzimas hepáticas elevadas: transaminasas (TGO, TGP ≥ 70 UI) Dolor y alteraciones hepáticas Náuseas y vómitos Epigastralgia
Sistema hematológico	Hemólisis Trombocitopenia $< 100 \times 10^9/L$ Coagulación intravascular diseminada Proteinuria $> 0,3$ g/24 horas o más de una + cualitativa en tiras de orina*
Sistema renal	Índice proteína/creatinina $> 0,5$ g/mmol Diuresis < 500 ml/24 horas Insuficiencia renal
Circulación útero-placentario-fetal	<i>Abruptio placentae</i> Presencia de CIUR Anomalías del flujo en la arteria umbilical o uterina o flujo telediastólico invertido o ausente.

*Algunos autores aceptan proteinurias mayores de 0,5 g/24 horas y más de 3 +++ en las tiras reactivas como patológicas en la preeclampsia.
TGO: transaminasa glutámico-oxalacética. TGP: transaminasa glutámico-pirúvico.

Las alteraciones de la función hepática sin hemólisis deben diferenciarse del síndrome *HELLP*. Entre ellas

se encuentra el hígado graso agudo del embarazo que habitualmente no se asocia con HTA y el síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopenica trombótica, que se caracteriza por cinco hallazgos: 1) trombocitopenia, 2) anemia hemolítica microangiopática, 3) síntomas y signos neurológicos, 4) alteraciones renales y 5) fiebre. Es importante la diferenciación pues el tratamiento varía de una enfermedad a otra.

Hipertensión arterial crónica

Es una enfermedad relativamente frecuente entre las gestantes (3 %) y puérperas aunque puede no ser reconocida. El incremento progresivo de la edad materna y los niveles de obesidad, sobre todo en países desarrollados, hace que la frecuencia de HTA crónica se incremente¹⁸. El riesgo de preeclampsia/eclampsia sobreañadida es de 17-25 % vs. 3-5 % en las gestantes normotensas¹⁹. Como en el resto de los pacientes, generalmente no puede reconocerse una causa bien determinada. Entre las causas secundarias registradas figuran la estenosis de las arterias renales, el feocromocitoma, los tumores endocrinos, el síndrome de Cushing, las colagenopatías, entre otras²⁰.

Hipertensión gestacional

Se caracteriza por una elevación ligera o moderada de la PA después de las 20 semanas de gestación pero sin proteinuria ni alteración de otros sistemas de órganos. A menudo, aparece en las etapas finales de la gestación. Especial atención debe tenerse con estas pacientes pues un número de ellas realmente padecen de preeclampsia aunque el resto de los síntomas aparecen más tarde. Una incorrecta evaluación y seguimiento de estos casos pueden provocar un desenlace fatal. Algunas de estas pacientes padecerán de diabetes mellitus, hipertensión en embarazos subsiguientes y en etapas tardías de la vida²¹.

La HTA posparto tardía se refiere a una HTA que aparece en mujeres cuyos embarazos han transcurrido sin hipertensión y varias semanas posparto –hasta seis meses– en que comienzan a desarrollar una HTA que puede permanecer hasta un año después del parto.

Tabla 2. Clasificación de la hipertensión en el embarazo, según Davey, *et al*²².

Hipertensión de reciente comienzo y/o proteinuria en el embarazo

- Hipertensión gestacional (sin proteinuria)
- Proteinuria gestacional (sin hipertensión)
- Pre-eclampsia (hipertensión + proteinuria)

Hipertensión crónica y enfermedad renal

- Hipertensión crónica sin proteinuria
- Enfermedad renal crónica (proteinuria con/sin hipertensión)
- Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida (ej. con proteinuria de reciente comienzo en el embarazo)

No clasificada

- Hipertensión y/o proteinuria detectada después de las 20 semanas
- Se determina por primera vez durante el embarazo, parto o puerperio pero no hay suficientes datos que permitan el diagnóstico en la categorías anteriores.

Tal vez este estado prediga una HTA crónica y es un fenómeno no bien comprendido²⁰.

Otra clasificación de la EHE es la planteada por Davey *et al.*²² (**Tabla 2**), de gran utilidad aunque es menos utilizada en nuestro medio.

CUADRO CLÍNICO

La EHE exhibe un amplio espectro de síntomas en cuanto a intensidad y manifestaciones que van desde formas oligosintomáticas hasta el coma y la muerte. La HTA crónica puede transcurrir sin gran repercusión para la madre y el feto, siempre y cuando se mantenga compensada y dentro de valores aceptables (leve-moderada). Por el contrario, la preeclampsia suele debutar con serias complicaciones, por lo que su reconocimiento y tratamiento oportuno es mandatorio. Aún con el tratamiento correcto, la enfermedad puede progresar y poner en peligro las vidas de la madre y el feto. Teniendo en cuenta que la hipertensión gestacional es a menudo una preeclampsia solapada y que sobre la HTA crónica puede superponerse una preeclampsia, siempre es preferible tratar a la gestante como si la tuviera.

Esta enfermedad puede debutar como una ganancia de peso rápida y asociarse a trastornos de la coagulación y alteración de la función hepática. Es más frecuente en nulíparas y casi siempre aparece en la segunda mitad del embarazo, cercana al término. Algunos autores prefieren clasificarla en leve y grave aunque esta clasificación puede ser engañosa pues un

cuadro inicialmente leve puede progresar rápidamente y convertirse en una forma grave (Tabla 3)^{23,24}. Pueden encontrarse otros síntomas y signos, como: cefalea, hiperreflexia y alteraciones de laboratorio, como trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$), hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y proteinuria. La preeclampsia de aparición precoz (< 34 semanas) a menudo se asocia con mayor morbilidad. Los principales factores de riesgo son la edad, ≥ 40 años en primíparas o multíparas, la historia familiar de la enfermedad, la nuliparidad, los embarazos múltiples, la diabetes mellitus, un índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, preeclampsia previa, embarazos asistidos, enfermedad renal crónica, colagenopatías (como el lupus eritematoso sistémico) y el síndrome antifosfolípido¹.

Tabla 3. Signos de gravedad de la preeclampsia^{23,24}.

Variables	Menos grave	Más grave
Tiempo de aparición	Tiempo gestación ≥ 34 semanas	Tiempo gestación < 34 semanas
PA diastólica	$< 100 \text{ mm Hg}$	$\geq 110 \text{ mm Hg}$
Cefalea	Ausente	Presente
Trastornos visuales	Ausente	Presente
Dolor abdominal	Ausente	Presente
Oliguria	Ausente	Presente
Filtrado glomerular	Normal	Elevado
LDH, TGP	Normal	Elevado
Proteinuria	Leve-moderada	Rango nefrótico ($> 3\text{g}/24\text{h}$)
Alteraciones hematológicas (ej. hemólisis, trombocitopenia)	Ausentes	Presentes
Estabilización de las pruebas fetales	Ausente	Presente

LDH: láctico-deshidrogenasa. TGP: transaminasa glutámico-pirúvico.

Las convulsiones o el coma asociados a la preeclampsia es lo que se conoce como eclampsia que, sin tratamiento, es una complicación potencialmente fatal. A menudo estas pacientes aquejan cefalea, trastornos visuales, epigastralgia, opresión torácica, aprehensión e hiperreflexia antes de las convulsiones. Sin embargo, las convulsiones pueden aparecer súbitamente sin signos premonitores y en una paciente sin HTA grave. Aunque la mayoría de las eclampsias ocurren en el período periparto, pueden aparecer con-

vulsiones tardías, -48 horas después del parto— lo que se denomina eclampsia posparto tardía²⁵. Es importante descartar otros diagnósticos potencialmente letales en toda paciente con sospecha de eclampsia que no mejore con el tratamiento habitual. La ECV, la epilepsia, los traumatismos craneales, intoxicaciones e infecciones del sistema nervioso central figuran entre las principales enfermedades con las que se puede confundir esta grave situación.

CONDUCTA DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA INTEGRAL

Evaluación materna

En toda gestante deben buscarse signos de HTA y proteinuria mensualmente hasta las 30 semanas, y quincenal hasta el final del embarazo. En pacientes de riesgo o con cuadro sugestivo de preeclampsia/eclampsia se debe indicar proteinuria de 24 horas, coagulograma, que incluya conteo de plaquetas, lámina periférica, ácido úrico y pruebas de función hepática (TGP y LDH).

Prevención

Varios investigadores han tratado de encontrar una sustancia con propiedades profilácticas para la preeclampsia. Hasta la fecha, solo la aspirina en bajas dosis ha logrado una reducción de solo el 10 % en las pacientes con preeclampsia aunque los resultados son controversiales²⁶⁻³⁰. Las guías de tratamiento del 2013³¹, han tenido en cuenta las discrepancias entre los diferentes estudios y recomiendan que solo sean tratadas con aspirina las

pacientes con alto riesgo de preeclampsia (HTA en embarazos previos, enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes, como: lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, diabetes mellitus o HTA crónica), o más de un factor de riesgo de preeclampsia moderada (primer embarazo, edad ≥ 40 años, intervalo intergenésico mayor de 10 años, IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en la captación, historia familiar de preeclampsia y embarazos múltiples), para las cuales se recomienda una dosis de 75 mg/día de aspirina desde las 12 sema-

nas hasta el parto. Según cierto estudio³², se consideró que el calcio podría ser útil en las pacientes con un bajo ingreso de este mineral en su dieta (< 600 mg/día) en las que se pudieran disminuir los efectos adversos de la enfermedad, como las muertes fetales, pero la preeclampsia no pudo evitarse³². El resto de los medicamentos, como las vitaminas y minerales suplementarios no han demostrado ningún efecto beneficioso para prevenir esta enfermedad y en algunos estudios probaron ser dañinos en determinadas poblaciones de riesgo³³⁻³⁵. Debe realizarse trombotoprofilaxis con precaución a las pacientes con preeclampsia, y tener en cuenta el tiempo de acción de los fármacos usados y la probable necesidad de utilización de anestesia espinal o procedimientos quirúrgicos de urgencia.

Tratamiento específico

El tratamiento de la EHE, incluyendo la preeclampsia/eclampsia, es complejo. Por un lado debe decidirse cuándo y cómo tratar las pacientes, y por otro, seleccionar adecuadamente el fármaco, considerando sus efectos deletéreos sobre el feto. Según estudios recientes³⁶, la atención de la gestante por equipos multidisciplinares parece ser más eficiente.

Las cifras ideales de PA pueden variar de paciente a paciente. Aunque se toman valores estandarizados como referencia para guiar el tratamiento, estos puntos de corte pudieran ser arbitrarios. Ante la sola sospecha de preeclampsia/eclampsia debe ingresarse la gestante bajo vigilancia estrecha. En el embarazo a término o cercano al término, debe valorarse seriamente la interrupción del embarazo. En las gestaciones con cuadros de preeclampsia no grave en etapas tempranas del desarrollo fetal puede contemporizarse y, con un seguimiento estrecho, permitir la culminación del embarazo a menos que aparezcan signos de agravamiento (**Tabla 3**). Si la PA se eleva a niveles inaceptables, deben ensayarse los antihipertensivos habitualmente utilizados durante el embarazo (**Tabla 4**) y si el cuadro no mejora en 24-48 horas, a pesar del tratamiento adecuado, la terminación del embarazo se impone. Las recomendaciones actuales sostienen que los niveles de PA diastólica > 105 mmHg requieren tratamiento²³. Algunas pacientes como las adolescentes con cifras básicas de PA diastólica ≤ 70 mmHg u otras pacientes con descompensación cardíaca o cerebral (cefalea, confusión o somnolencia), deben recibir tratamiento con cifras más bajas de PA. Para el

tratamiento del síndrome HELLP se han ensayado los esteroides pero no se ha encontrado evidencia suficiente que sustente su uso³⁷⁻³⁹.

Eclampsia

Las convulsiones de la eclampsia se han asociado a un incremento de la mortalidad materna por hemorragia intracraneal y paro cardíaco. El sulfato de magnesio es el fármaco recomendado para el tratamiento, tanto profiláctico como abortivo, de las convulsiones, pues ha demostrado ser superior a otros anticonvulsivantes y disminuye el riesgo de recurrencia⁴⁰. El Ensayo Colaborativo de Eclampsia recomienda la administración de 4-6 g intravenoso en 5 minutos, seguidos por una infusión de 1 g/h durante 24 horas. Si a pesar de la dosis inicial persisten las convulsiones, puede añadirse una dosis intravenosa adicional de 2 g⁴¹. Este tratamiento debe reservarse para formas graves de preeclampsia o eclampsia, y mantenerse una vigilancia estrecha de los signos de intoxicación y de los niveles sanguíneos de magnesio. La parálisis motora, hipo o arreflexia osteotendinosa, depresión respiratoria y arritmias cardíacas sugieren intoxicación por magnesio, lo que obliga a suspenderlo y administrar gluconato de calcio (10 %) intravenoso, 1-2 g en 10 minutos hasta que se logre la mejoría de los síntomas. Valores séricos de magnesio > 3,5 mmol/L sugieren intoxicación. Las pacientes con disfunción renal u oliguria (diuresis < 30 ml/h) tienen mayor riesgo de intoxicación. Es importante recordar que el magnesio no es un antihipertensivo. Si el coma o las convulsiones no cesan o recurren, pueden ensayarse otros anticonvulsivantes, como el diazepam o el lorazepam, y deben considerarse otras causas no eclámpticas de convulsiones.

HTA crónica

Aunque la HTA crónica suele ser menos peligrosa para la madre y el feto que la preeclampsia, las gestantes con muchos años de enfermedad, lesiones en órganos diana y obesas tienen mayor riesgo de complicaciones. El tratamiento de las gestantes con HTA crónica es controversial. Una revisión sistemática mostró que el tratamiento de las formas leves no previene los sucesos adversos materno-fetales y, por el contrario, pudiera provocar fetos más pequeños, aunque parece disminuir el número de hospitalizaciones por descompensación de la HTA^{42,43}. El NHBPEP y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomiendan tratar

Tabla 4. Fármacos frecuentemente usados en el tratamiento de la enfermedad hipertensiva relacionada con el embarazo.

Fármaco	Clase o mecanismo de acción	Dosis habitual	Observaciones/reacciones adversas
Metildopa	Agonista de acción central	0,5-3,0 g/día (en dos subdosis)	Mayor seguridad comprobada para el feto. Hepatotóxico, anemia hemolítica, depresión del sistema nervioso
Labetalol	Bloqueo combinado alfa y beta	Oral: 0,2-1,2 g/día (en dos o tres dosis). Parenteral: 20 mg/IV y luego 20-80 mg/cada 20-30 min hasta 300 mg; o infusión continua a razón de 1-2 mg/min	Actualmente considerado el fármaco de primera línea ¹¹ . Contraindicado en el asma. No pasar de 160 mg/h. Bradicardia, broncoespasmo, hepatotóxico.
Metoprolol	Betabloqueador	Oral: 25-200 mg 2 veces al día	Puede provocar retardo del crecimiento fetal al igual que el atenolol. Otros como el pindolol y propranolol han sido usados con seguridad.
Nifedipino	Bloqueador de los canales de calcio	Oral: 30-60 mg/día (hasta 120 mg en tabletas de liberación prolongada). Repetir en 45 minutos si es necesario.	Puede inhibir el parto. Evitar emplear de conjunto con el magnesio pues se potencia el efecto. Informar al anestesiólogo de su uso. Se prefieren las tabletas de liberación prolongada para evitar la hipotensión. Otros anticálcicos se han usado con seguridad (ej. amlodipino)
Hidralazina	Vasodilatador periférico	Oral: 50-300 mg/día (2-4 subdosis) Parenteral: 5 mg/IV o IM, luego 5-10 mg/cada 20-40 min; o infusión continua a razón de 0,5-10 mg/h	Pocos eventos adversos reportados. Puede provocar trombocitopenia fetal. Útil en combinación con simpaticolíticos. Ampliamente utilizada y recomendada después del labetalol. Gran experiencia en seguridad y eficacia.
Hidroclorotiazida	Diurético tiazídico	12,5-50 mg/día	Puede causar depleción de volumen, trastornos electrolíticos. Puede ser útil en la retención de fluidos. Usar con precaución.
Nitroprusiato de sodio	Vasodilatador periférico	Infusión a razón de 0,5-10 µg/kg/min	Usar con precaución. Riesgo de hipotensión grave. Posible intoxicación por tiocianato con uso prolongado. Agente de elección cuando fracasan el resto de los fármacos.
Nitroglicerina	Vasodilatador periférico	Infusión a razón de 0,25-5 µg/kg/min	De segunda línea junta al nitroprusiato. De elección en el edema agudo pulmonar. Usar con precaución por riesgo de hipotensión grave.

las pacientes con HTA crónica con PA diastólica > 100 mmHg, a menos que exista evidencia de lesión de órganos diana o factores de riesgo, como la enfermedad renal. No obstante, no existe un consenso sobre qué cifras son consideradas puntos de corte para iniciar tratamiento en estos casos. Valores de PA sistólica mayores de 150-160 mmHg se han asociado con un incremento en la aparición de ECV, por lo que siempre deben ser tratados. Algunas recomendaciones sugie-

ren que la EHE leve o moderada (140-179/90-109 mmHg) pudiera no tratarse con fármacos, pues no se ha demostrado que mejore el resultado neonatal⁴⁴. Esto puede provocar ansiedad en pacientes y médicos, y parece ser que el control de la PA disminuye el riesgo de desarrollar HTA grave y complicaciones cerebrovasculares, aunque no disminuye el riesgo de preeclampsia, muerte neonatal, partos pretérmino o CIUR con el tratamiento. La Sociedad Europea de Hipertensión re-

comienda tratar farmacológicamente la EHE con cifras de $\geq 140/90$ mmHg^{31,45} en gestantes con:

- hipertensión gestacional (con o sin proteinuria)
- HTA previa con HTA gestacional superpuesta, y
- HTA con daño a órganos diana asintomático o sintomático en cualquier momento del embarazo.

Las pacientes con HTA refractaria a menudo requieren más de un fármaco para controlarse⁴⁶. La elección del medicamento antihipertensivo depende de las comorbilidades y de la experiencia particular del clínico. El labetalol es el fármaco de primera línea de tratamiento en las gestantes con EHE que no tengan contraindicaciones para su uso. Su efecto doble anti-receptores adrenérgicos alfa y beta potencia su actividad antihipertensiva a la vez que evita el efecto simpaticomimético alfa compensatorio, observado en el tratamiento con betabloqueadores puros. El atenolol no se recomienda por provocar restricción del crecimiento fetal aunque puede utilizarse en el puerperio. Otros betabloqueadores (exceptuando al labetalol) parecen ser menos efectivos que los anticálcicos y están contraindicados en pacientes con asma bronquial.

El nifedipino es el anticálcico más empleado en el tratamiento de la EHE por la seguridad demostrada, aunque puede provocar cefalea que en ocasiones es intensa. Las tabletas de liberación prolongada mejoran la aceptación del tratamiento. Por ser un antihipertensivo potente no debe administrarse vía sublingual ya que puede precipitar hipotensión grave y sufrimiento fetal. Los anticálcicos no deben prescribirse junto al magnesio por tener efecto sinérgico y provocar hipotensión arterial.

Años de experiencia de uso de metildopa en la EHE con bastante seguridad sobre el feto avalan su uso. Después del labetalol, la metildopa es el fármaco de elección en el embarazo aunque se ha asociado a depresión posnatal y somnolencia.

La hidralazina es otro de los pilares de tratamiento de la EHE. No está recomendado como fármaco de primera línea por tener mayor número de efectos adversos perinatales que otros medicamentos, aunque se mantiene en el arsenal terapéutico en todo el mundo. La taquicardia materna puede aparecer después de su uso y puede corregirse con una infusión de cristaloides, lo que reduce la posibilidad de la hipotensión brusca tras su administración.

El nitroprusiato de sodio se reserva para el tratamiento de las crisis hipertensivas. Entre sus principales

reacciones adversas se encuentra la hipotensión, la bradicardia paradójica en mujeres con preeclampsia, e intoxicación fetal por tiocianato, cuando se usa por tiempo prolongado^{31,45}.

Otros fármacos, como: el diazóxido a altas dosis, la ketanserina y el nimodipino, deben evitarse⁴⁷. Es importante recordar que, como en toda emergencia hipertensiva, se recomienda evitar caídas bruscas de la PA pues puede provocar graves complicaciones materno-fetales. El descenso de la PA no debe ser brusco y nunca debe quedar por debajo de 140-150/80-100 mmHg (o 25 % de la PA basal), a un ritmo promedio de 10-20 mmHg cada 10-20 min.

En la **Tabla 4** se muestra un resumen de los principales fármacos utilizados en el control de la EHE²⁴.

Alrededor del 70 % de los edemas pulmonares agudos (EPA) ocurren en el posparto. El tratamiento se realiza de forma similar a como se trata en la población no gestante. Está indicada la furosemida en bolos de 20-40 mg, seguida por dosis de 40-60 mg, sin pasar de 120 mg/h. También puede emplearse la morfina intravenosa (2-5 mg) hasta que el cuadro se resuelva, y estar pendientes de la PA y los signos de depresión respiratoria que pudieran aparecer. El control de los líquidos administrados a la gestante es importante para disminuir el riesgo de EPA, pues se reconoce que un balance positivo de más de 5 L se ha asociado con esta complicación⁴⁸. El fármaco de elección para su tratamiento durante la preeclampsia es la nitroglicerina a razón de 0,5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o a un ritmo de 5 $\mu\text{g}/\text{min}$, con un incremento de la dosis hasta 100 μg , según la respuesta. La oxigenación debe vigilarse para mantener una $\text{SpO}_2 > 92\%$ y utilizar ventilación mecánica, endotraqueal o no, de ser necesario. Deben descartarse otras causas de EPA, como la estenosis mitral o la miocardiopatía periparto.

La trombocitopenia $< 50 \times 10^9/\text{L}$ en las gestantes con sangramiento activo o aquellas que van a ser sometidas a algún tipo de tratamiento quirúrgico debe corregirse rápidamente. Valores por encima de estos son generalmente bien tolerados⁴⁶.

CONCLUSIONES

Recientemente se ha producido un renacimiento en las investigaciones relacionadas con la EHE. La preeclampsia/eclampsia es una enfermedad potencialmente grave y frecuente durante la gestación y el puerperio. El diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado pueden salvar la vida de la madre y el feto.

La HTA grave siempre debe tratarse (>150/110 mmHg) para prevenir las complicaciones materno-fetales. El riesgo/beneficio del tratamiento antihipertensivo en las pacientes con HTA leve-moderada debe ser aclarado con investigaciones bien diseñadas, ya que existen grandes controversias al respecto. Medicamentos, como el labetalol, la metildopa y los anticálcicos son los más utilizados globalmente. Aunque han aparecido nuevos fármacos en el mercado para el tratamiento de la HTA, pocos han sido ensayados en la embarazada, por lo que no están actualmente indicados. La terminación del embarazo es el único tratamiento definitivo de la preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ness RB, Roberts JM. Epidemiology of pregnancy-related hypertension. En: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editores. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 3ra edición. California: Elsevier, 2009; p. 37-50.
2. Plouin PF, Chatellier G, Breart G, Blot P, Ioan A, Azoulay M. Frequency and perinatal consequences of hypertensive disease of pregnancy. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1986;15:57-69.
3. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):369-77.
4. August P, Lenz T, Ales KL, Druzin ML, Edersheim TG, Hutson JM, *et al.* Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: Deviations related to development of superimposed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(5 Pt 1):1612-21.
5. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Hibbard JU, Berger DS, Lindheimer MD, *et al.* Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation.* 1997;95(10):2407-15.
6. Palma-Reis I, Vais A, Nelson-Piercy C, Banerjee A. Renal disease and hypertension in pregnancy. *Clinic Med.* 2013; 13(1):57-62.
7. 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.
8. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):892-8.
9. 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.
10. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, *et al.* Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(3):242-6.
11. Broekhuizen FF, Elejalde R, Hamilton PR. Early-onset preeclampsia, triploidy and fetal hydrops. *J Reproduct Med.* 1983; 28(3):223-6.
12. Dennis AT. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia.* 2012;67(9):1009-20.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):67-75.
14. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155(3):501-9.
15. Rowe T. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008; 30(Suppl):S1-S48.
16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline 107. August 2010 revised reprint January 2011 ed. London: RCOG, 2011. [Citado 2013 Ago 30] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50475/50475.pdf>
17. Hupucz P, Nagy B, Sziller I, Rigo B, Hruby E, Papp Z. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(4):389-401.
18. Seely EW, Ecker J. Chronic Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2011;365(5):439-46.
19. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Chronic hypertension in pregnancy. *Rev Prat.* 2012;62(7):921-2, 924-5.
20. Lindheimer MD, Conrad KP, Karumanchi SA. Renal physiology and disease in pregnancy. In: Alpern RJ, Hebert SC, editors. *Seldin and Giebisch's The Kidney; Physiology and Pathophysiology*, 4th ed. San Diego, California: Academic Press – Elsevier; 2008. p.2339-98.
21. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqel H, *et al.* Preeclampsia, gestational hyper-

- tension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):921-31.
22. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):892-8.
 23. Menzies J, Magee LA, MacNab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(4):447-62.
 24. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2(6):484-94.
 25. Hirshfeld-Cytrin J, Lam C, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstet Gynecol Survey.* 2006;61(7):471-80.
 26. Villar J, Abalos E, Nardin JM, Merialdi M, Carroli G. Strategies to prevent and treat preeclampsia. Evidence from randomized controlled trials. *Semin Nephrol.* 2004;24(6):607-15.
 27. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369(9575):1791-8.
 28. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ.* 2001;322(7282):329-33.
 29. Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158:9-16.
 30. 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(2Pt1):402-14.
 31. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
 32. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:639-49.
 33. Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A, the Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9517):1145-54.
 34. Rumbold A, Crowther C, Haslam R, Dekker G, Robinson J. Vitamins C and E and the risks of pre-eclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1796-806.
 35. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1282-91.
 36. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011;118(Suppl 1):1-203.
 37. Vidaeff AC, Yeomans ER. Corticosteroids for the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): what evidence? *Minerva Gynecol.* 2007;59(2):183-90.
 38. Fonseca JE, Méndez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1591-8.
 39. Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, Pinto e Silva JL. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):283.e1-8.
 40. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD002960. doi: 10.1002/14651858.CD002960.pub2.
 41. The Collaborative Eclampsia Trial Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet.* 1995;345:1455-63.
 42. Gilbert WM, Young AL, Danielson B. Pregnancy outcome in women with chronic hypertension: a population based study. *J Reprod Med.* 2007;52(11):1046-51.

Current issues on hypertensive disorders of pregnancy and puerperium

Alain Cruz Portelles^a✉, MD, MSc; Idaer M. Batista Ojeda^a, MD, MSc; Ernesto Medrano Montero^a, MD, PhD; and Alfredo Ledea Aguilera^b, MD

^a Intensive Care Unit.

^b Department of Gynecology and Obstetrics.

Vladimir I. Lenin General University Hospital. Holguín, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: October 14, 2013

Accepted: November 5, 2013

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

APE: acute pulmonary edema

BP: blood pressure

CVD: cerebrovascular disease

HDP: hypertensive disorders of pregnancy

HT: hypertension

IUGR: intrauterine growth retardation

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program

On-Line Versions:

Spanish - English

✉ A Cruz Portelles

Cervantes 1A. Rpto Zayas, CP 80100

Holguín, Cuba.

E-mail address: alain@hvil.hlg.sld.cu

ABSTRACT

Hypertensive disorders of pregnancy complicate 5 to 7% of all pregnancies and are one of the leading causes of maternal morbidity and mortality worldwide. These disorders vary from mild hypertension to severe preeclampsia/eclampsia. Recently, there have been major advances in the study of these disorders; however, many aspects need to be resolved, mainly concerning pathogenesis, prevention and management. This review is based on the latest available evidence on hypertensive disorders of pregnancy. Aspects related with classification, diagnosis and management of hypertension in pregnancy and its main complications are discussed in this article.

Key words: Preeclampsia, Eclampsia, Blood pressure, Obstetrics, Hypertension

Consideraciones actuales acerca de la enfermedad hipertensiva del embarazo y el puerperio

RESUMEN

La enfermedad hipertensiva del embarazo afecta entre el 5-7 % de las gestaciones y figura entre las principales causas de morbilidad y mortalidad materna mundialmente. Esta enfermedad varía desde formas leves hasta preeclampsia grave/eclampsia. Aunque recientemente se ha observado un auge en las investigaciones, aún quedan muchos puntos por esclarecer, fundamentalmente en el campo de la patogenia, la profilaxis y el tratamiento. La presente revisión se basa en las más recientes evidencias disponibles sobre la enfermedad hipertensiva del embarazo. Aspectos relacionados con la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento específico de la hipertensión arterial en el embarazo y sus principales complicaciones se analizan en el presente artículo.

Palabras clave: Preeclampsia, Eclampsia, Presión arterial, Obstetricia, Hipertensión arterial

INTRODUCTION

Hypertension (HT) is among the most common disorders of pregnancy and

puerperium and affects between 5 and 7 % of all pregnancies¹. Although mortality from this cause has declined in recent years, the hypertensive disorders of pregnancy (HDP) remains a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide². According to the US National Center for Health Statistics, HDP was the second leading cause of hospitalization related to childbirth (7.37 %) between 1998 and 1999 (the first was preterm birth), and was the third leading cause of maternal death (17,6 %). Along with obstetric hemorrhage, hypertensive emergency accounts for 50 % of admissions in obstetric intensive care units^{1,3}.

Interventions to reduce the incidence of HDP, including preeclampsia/eclampsia, in the general population have been discouraging. The mainstay of treatment includes the monitoring of prenatal maternal and fetal health and opportune termination of pregnancy to mitigate the consequences of the disease. Although the incidence of HDP is progressively increasing, studies on antihypertensive drugs for use in pregnant women are scarce, and the same drugs are being used. Many of them are contraindicated in pregnancy, as they cross the placenta and may cause fetal abnormalities.

The arrival at the emergency department of a pregnant or puerperal woman with high blood pressure (BP) is a worrying situation for the patient, her family and physicians, as it may involve a fatal outcome. It is imperative to rate the intensity and type of HDP in each patient to take the most appropriate actions in each case.

PHYSIOLOGICAL CHANGES IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF THE PREGNANT WOMAN

Pregnancy entails an extension of circulation to meet placental-fetal and uterine growing needs; thus a series of changes that allow the growth and development of the fetus take place. A marked increase in cardiac output and in intravascular and extravascular volumes occurs rapidly during the first half of pregnancy and then become stabilized. BP follows a somewhat parabolic curve with a progressive decrease during the first three months of pregnancy and a marked decrease between the 22 and 24 weeks; then, it slightly increases near the end of pregnancy⁴. The evident increase in cardiac output does not cause a significant increase in BP due to a decrease in peripheral vascular resistance, which is largely caused by the effect of

hormones. Peripheral vascular resistance increases in patients with preeclampsia/eclampsia⁵.

Renal blood flow is increased by vasodilation, leading to a rise in glomerular filtration rate and a marked stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone axis. The increased filtration rate causes a decreased in creatinine levels in these patients⁶. Thus, a creatinine level > 80 mol/L (0.9 mg/dL) may be indicative of a nephropathy in pregnancy or the postpartum period. The intravascular volume is increased by about 2 liters due to water and sodium retention. The fall in BP during the second three months of pregnancy, when most of pregnancies are detected, may cause that a chronic HT goes undetected and later be misinterpreted as a preeclampsia/eclampsia. The general nature of physiological changes in pregnancy makes it difficult to find the probable cause of chronic HT in pregnant women.

TECHNIQUE FOR MEASURING BLOOD PRESSURE

According to the National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)⁷, for the correct measurement of BP, the patient should remain seated, at 45 degrees, and quiet for a few minutes. The sphygmomanometer cuff should cover 2/3 of the right arm at the level of the heart and should be inflated slowly to 30 mmHg above the pressure at which radial pulse is blocked. Then the air is let out 2-3 mmHg/s until the first Korotkoff sound is heard (systolic BP). The cuff pressure is further released until no sound can be heard (fifth Korotkoff sound) (diastolic BP). HT is considered when systolic BP is ≥ 140 mmHg or diastolic BP is ≥ 90 mmHg, preferably measured at least on two occasions, and separated by 4-6 hours⁷. Previously, an increase of 30 mmHg over baseline systolic BP or 15 mmHg over baseline diastolic BP was considered HDP. However, the NHBPEP consensus does not recognize these values as HDP, since they have taken into account some studies showing that the result is similar in pregnant women with a 30/15 mmHg increase and in those whose BP pressure does not exceed 140/90 mmHg. However, these patients should be considered at risk. Electronic BP measuring devices may underrate their measurement.

CLASSIFICATION OF THE HDP

Several classifications have been proposed⁸. The classification accepted by NHBPEP divides HDP into four groups or categories⁷:

1. Preeclampsia-eclampsia: HT \geq 140/90 mmHg accompanied by damage to one or more organ systems (central nervous, cardiopulmonary, gastrointestinal, hematologic, renal, uterus-placental/fetal circulation), which disappears in a period of three months postpartum.
2. Chronic HT: HT that is diagnosed before 20 weeks of pregnancy.
3. Chronic HT with superimposed preeclampsia: pregnant women with chronic HT and damage to organs or systems of organs not previously affected by chronic HT.
4. Gestational HP: hypertension that appears after 20 weeks of pregnancy without damage to the organ systems.

Preeclampsia-eclampsia

Preeclampsia is a multisystem disease, only present in humans, characterized by HT and damage to organ systems, with varying intensity. Most deaths from preeclampsia/eclampsia are due to peripartum bleeding, cerebrovascular disease (CVD), pulmonary edema with acute respiratory failure, liver failure and bleeding disorders, among others. Women with preeclampsia have higher risk of HT, CVD or ischemic heart disease in later stages of life⁹. Although uric acid is frequently increased, it has not been shown that this metabolite is a predictor of a negative outcome for the mother. Some rare situations can cause preeclampsia before 20 weeks. They include hydatidiform mole, multiple gestation, antiphospholipid syndrome, fetal or placental abnormalities, or severe renal disease^{10,11}.

Severe preeclampsia shows markedly elevated BP levels (\geq 150/110 mmHg), accompanied by a significant deterioration of organ function (Table 1)^{10,12-16}. The HELLP syndrome is considered a form of severe preeclampsia characterized by hemolysis, elevated liver enzymes (SGPT and LDH) and thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$)¹⁷. Mild initial forms may go unnoticed. Patients suspected of having this syndrome should be admitted to hospital with a strict monitoring; and termination of pregnancy should be considered if alterations increase. Changes may persist up to one week after delivery. In these patients, alterations in placentation often cause fetuses with intrauterine growth retardation (IUGR), preterm delivery or intrauterine death.

Alterations in liver function without hemolysis should be differentiated from HELLP syndrome. These

Table 1. Diagnosis of severe preeclampsia.

Systolic HT (\geq 140 mmHg), Severe (\geq 160 mmHg) and hypertensive crisis (\geq 180 mmHg). Diastolic HT (\geq 90 mmHg) and hypertensive crisis (\geq 110 mmHg). With one or more of the following conditions	
Organs and organ systems	Disorders
Cardiovascular system	Pulmonary edema
Central nervous system	Seizures (eclampsia)
	Headache
	Visual disturbances
	Papilledema
Gastrointestinal system	Hyperreflexia /clonus
	Elevated liver enzymes: transaminases (SGOT, SGPT \geq 70 IU)
	Pain and liver disorders
	Nausea and vomiting
Hematologic system	Epigastralgia
	Hemolysis
	Thrombocytopenia $< 100 \times 10^9/L$
Renal system	Disseminated intravascular coagulation
	Proteinuria > 0.3 g/24 hours or more than one qualitative + in urine strips *
	Protein/creatinine ratio > 0.5 g/mmol
Utero-placental-fetal circulation	Urine output < 500 ml/24 hours
	kidney failure
	Placental abruption
	Presence of IUGR
	Abnormalities of flow in the uterine or umbilical artery or reversed telediastolic flow or absent flow.

* Some authors accept a proteinuria greater than 0.5 g/24 hours and more than 3 +++ in test strips as pathological in preeclampsia.

SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGPT: serum glutamic-pyruvic transaminase.

include the acute fatty liver of pregnancy (which is not usually associated with HT) and the thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome, which is characterized by five findings: 1) thrombocytopenia, 2) microangiopathic hemolytic anemia, 3) neurological signs and symptoms, 4) renal impairment and 5) fever. Differentiation is important because treatment varies depending on the disease.

Chronic HT

It is a relatively common disease among pregnant (3%) and postpartum women, but may not be recognized. The progressive increase in maternal age and obesity levels, especially in developed countries, increases the frequency of chronic HT¹⁸. The risk of superimposed preeclampsia/eclampsia is 17-25% vs. 3-5% in normotensive pregnant women¹⁹. As in the rest of the patients, a well-defined cause usually cannot be identified. The secondary causes include renal artery stenosis, pheochromocytoma, endocrine tumors, Cushing's syndrome, and collagen diseases, among others²⁰.

Gestational HT

It is characterized by a mild to moderate increase in BP after 20 weeks of pregnancy, but without proteinuria or alteration of other organ systems. It often appears in the final stages of pregnancy. Special care must be taken with these patients as a number of them actually suffer from preeclampsia although the other symptoms appear later. Improper evaluation and monitoring of these cases may result in a fatal outcome. Some of these patients will suffer from diabetes mellitus, HT in subsequent pregnancies and in later stages of life²¹.

Delayed postpartum HT refers to a HT that occurs in women whose pregnancies and early postpartum weeks (up to six months) have passed without HT, then they begin to develop a HT that may last up to one year after delivery. Perhaps this situation predicts a chronic HT and is a phenomenon not well understood²⁰.

Another classification of HDP is proposed by Davey *et al*²² (Table 2). It is very useful though less used in our environment.

CLINICAL SYMPTOMS

The HDP shows a wide spectrum of symptoms, in intensity and manifestations, ranging from oligo-symptomatic forms to coma and death. Chronic HT may occur without major impact to the mother and

Table 2. Classification of hypertension in pregnancy, according to Davey, *et al*²².

New-onset hypertension and/or proteinuria in pregnancy

- Gestational hypertension (without proteinuria)
- Gestational proteinuria (without hypertension)
- Preeclampsia (hypertension + proteinuria)

Chronic hypertension and renal disease

- Chronic hypertension without proteinuria
- Chronic kidney disease (proteinuria with/without hypertension)
- Chronic hypertension with superimposed preeclampsia (e.g. with new onset proteinuria in pregnancy)

Not classified

- Hypertension and/or proteinuria detected after 20 weeks
- It is detected for the first time during pregnancy, delivery or postpartum period, but there is insufficient data for diagnosis in the above categories

fetus, as long as it is kept balanced and within acceptable levels (mild to moderate). Conversely, preeclampsia tends to appear with serious complications, so its identification and early treatment is a must. Even with proper treatment, the disease may progress and endanger the lives of the mother and fetus. Given that gestational HT is often a hidden preeclampsia and that chronic HT and preeclampsia may overlap, it is always preferable to treat the mother as if it was the diagnosis.

This disease may present with a rapid weight gain and be associated with bleeding disorders and impaired liver function. It is more common in nulliparous women and almost always appears in the second half of pregnancy, near its term. Some authors prefer to classify it as mild and severe, although this classification may be misleading as an initially mild disease can progress rapidly and become a severe form (Table 3)^{23,24}. Other symptoms and signs may be found, these include headache, hyperreflexia, and laboratory abnormalities such as thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$), hemolysis, elevated liver enzymes, hyperbilirubinemia, and proteinuria. The early-onset preeclampsia (< 34 weeks) is often associated with increased morbidity. The main risk factors are age (≥ 40 years in primiparous or multiparous women), a family history of the disease, nulliparity, multiple pregnancy, diabetes mellitus, body mass index ≥ 35 kg/m², previous preeclampsia, assisted pregnancy, chronic renal disease, collagen diseases (such as systemic lupus erythema-

tosus) and antiphospholipid syndrome¹.

The seizures or coma associated with preeclampsia is what is known as eclampsia, which is a potentially fatal complication if goes untreated. These patients often complain of headache, visual disturbances, epigastric pain, chest tightness, apprehension and hyperreflexia before seizures. However, seizures may appear suddenly without premonitory signs and in a patient without severe HT. Although most of eclampsia occur in the peripartum period, late seizures may occur (48 hours after delivery), which is called late postpartum eclampsia²⁵. It is important to rule out other potentially lethal diagnoses in all patients with a suspected eclampsia that does not improve with the usual treatment. CVD, epilepsy, head injuries, poisoning and infections of the central nervous system are

of preeclampsia/eclampsia, it is necessary to conduct a 24-hour proteinuria test, coagulation test, including platelet count, peripheral smear, uric acid and liver function tests (SGPT and LDH).

Prevention

Several researchers have tried to find a substance with prophylactic properties for preeclampsia. To date, only low-dose aspirin has achieved a reduction of only 10% in patients with preeclampsia, although results are controversial²⁶⁻³⁰. The 2013 guidelines for management³¹ have taken into account the discrepancies between the different studies and recommend aspirin treatment only in those patients at high risk of preeclampsia (HT in previous pregnancies, chronic renal disease, autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and diabetes mellitus or chronic HT), or in patients with more than one risk factor for moderate preeclampsia (first pregnancy, age ≥ 40, birth interval of more than 10 years, BMI ≥ 35 kg/m² at detection, a family history of preeclampsia and multiple pregnancy), for which a dose of 75 mg/day of aspirin is recommended starting at week-12 until delivery. According to one study³², it was considered the possibility that calcium might be useful in patients with a low income of this mineral in their diet (< 600 mg/day) which could reduce the adverse effects of the disease, such as fetal deaths, however, preeclampsia could

Table 3. Signs of seriousness of preeclampsia^{23,24}.

Variables	Menos grave	Más grave
Time of occurrence	Gestational time ≥ 34 weeks	Gestational time < 34 weeks
Diastolic BP	< 100 mm Hg	≥ 110 mm Hg
Headache	Absent	Present
Visual disturbances	Absent	Present
Abdominal pain	Absent	Present
Oliguria	Absent	Present
Glomerular filtration	Normal	High
LDH, SGPT	Normal	High
Proteinuria	Mild to moderate	Nephrotic range (> 3g/24h)
Blood disorders (e.g. hemolysis, thrombocytopenia)	Absent	Present
Stabilization of fetal tests	Absent	Present

LDH: lactate dehydrogenase, SGPT: serum glutamic-pyruvic transaminase.

among the main diseases that may be mistaken for this serious condition.

COMPREHENSIVE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ACTIONS

Maternal assessment

In all pregnant women, signs of HT and proteinuria should be sought, once a month until 30 weeks, and once every two weeks until the end of pregnancy. In patients at risk or with symptoms that are suggestive

not avoided³². The other drugs, such as vitamins and mineral supplements have shown no beneficial effect to prevent this disease, and in some studies they proved to be harmful in certain risk populations³³⁻³⁵. Thromboprophylaxis should be performed with caution in patients with preeclampsia, and take into account the time of action of the drugs used, and the likely need for spinal anesthesia or emergency surgical procedures.

Specific treatment

The HDP treatment, including preeclampsia/eclampsia, is complex. First, it is important to decide when and how to treat patients, and secondly, the proper selection of the drug, given its deleterious effects on the fetus. According to recent studies³⁶, the care of pregnant women by multidisciplinary teams seems to be more efficient.

The ideal BP may vary from patient to patient. Although standardized reference levels are used to guide treatment, these cutoffs may be arbitrary. At the mere suspicion of preeclampsia/eclampsia the pregnant women should be admitted to hospital under close surveillance. In term or near-term pregnancy, termination of pregnancy should be seriously considered. Pregnancies with moderate preeclampsia in the early stages of fetal development may go on with close monitoring, allowing the end of pregnancy, unless any signs of deterioration are present (**Table 3**). If BP rises to unacceptable levels, the antihypertensive drugs routinely used during pregnancy should be tried (**Table 4**); and if the condition does not improve within 24-48 hours, despite adequate treatment, then, termination of pregnancy is necessary. Current recommendations state that levels of diastolic BP > 105 mmHg require treatment²³. Some patients and adolescents with baseline diastolic BP ≤ 70 mmHg, or other patients with cardiac decompensation or neurological symptoms (headache, confusion, or drowsiness), should be treated even if they have lower BP levels. Steroids have been tested for the treatment of HELLP syndrome, but no sufficient evidence has been found to support its use³⁷⁻³⁹.

Eclampsia

The seizures of eclampsia have been associated with increased maternal mortality due to intracranial hemorrhage and cardiac arrest. Magnesium sulfate is the recommended treatment, both prophylactic and abortive treatment, for seizure, as it has proven to be superior to other anticonvulsants, and reduces the risk of recurrence⁴⁰. The Collaborative Eclampsia Trial Group recommends the administration of 4-6 g intravenously over 5 minutes, followed by an infusion of 1 g/h for 24 hours. If, despite the initial dose, seizures persist, an additional intravenous dose of 2 g may be added⁴¹. This treatment should be reserved for severe forms of preeclampsia or eclampsia, and be on the watch for signs of poisoning and blood magnesium

levels. Motor paralysis, hyporeflexia or areflexia, respiratory depression and cardiac arrhythmias indicate magnesium poisoning; therefore, it is necessary to stop it and administer intravenous calcium gluconate (10 %), 1-2 g in 10 minutes, until improvement of symptoms is achieved. Serum magnesium levels > 3.5 mmol/L indicate poisoning. Patients with renal impairment or oliguria (urine output < 30 ml/h) are at increased risk of poisoning. It is important to remember that magnesium is not an antihypertensive drug. If coma or seizures do not stop, or if they recur, other anticonvulsants may be tried, such as diazepam or lorazepam, and other causes, different from eclampsia, should be considered.

Chronic HT

Although chronic HT is usually less dangerous for the mother and fetus than preeclampsia, pregnant women with many years suffering from the illness, target organ damage and obesity are at increased risk of complications. Treatment of pregnant women with chronic HT is controversial. A systematic review showed that treatment of mild forms does not prevent maternal and fetal adverse events and, conversely, could cause smaller fetuses, although it seems to decrease the number of hospitalizations for decompensation of HT^{42,43}. The NHBPEP and the American College of Obstetricians and Gynecologists recommend treating chronic HT patients with diastolic BP > 100 mmHg, unless there is evidence of target organ damage, or risk factors such as renal disease. However, there is no consensus on what levels are the cutoffs for initiating treatment in these cases. Systolic BP levels higher than 150-160 mmHg have been associated with an increase in the occurrence of CVD, and should always be treated. Some recommendations suggest that mild to moderate HDP (140-179/90-109 mmHg) could be treated without drugs, as drugs have not been shown to improve neonatal outcome⁴⁴. This may cause anxiety in patients and physicians, and it appears that BP control decreases the risk of severe HT and cerebrovascular complications, although does not reduce the risk of preeclampsia, neonatal death, preterm delivery or IUGR. The European Society of Hypertension recommends pharmacological treatment of HDP in pregnant women with BP levels ≥ 140/90 mmHg^{31,45} and with:

- a) Gestational HT (with or without proteinuria)
- b) Previous HT with superimposed gestational HT, and

Table 4. Commonly used drugs for the treatment of hypertensive disease associated with pregnancy.

Drug	Type or action mechanism	Habitual dose	Observations/adverse reactions
Methyldopa	Agonist of central action	0.5-3.0 g/day (in two sub-doses)	Increased safety tested for the fetus. Hepatotoxic, hemolytic anemia, nervous system depression
Labetalol	Combined alpha and beta-adrenergic blocker	Oral: 0.2-1.2 g/day (in two or three doses). Parenteral: 20 mg/IV and then 20-80 mg/ every 20-30 min up to 300 mg; or continuous infusion at the rate of 1-2 mg/min	Currently considered the first line drug ¹¹ . Contraindicated in asthma. Do not exceed 160 mg/h. Bradycardia, bronchospasm, hepatotoxic.
Metoprolol	Beta-blocker	Oral: 25-200 mg 2 times a day	Can cause fetal growth retardation, the same as atenolol. Others such as pindolol and propranolol have been used safely.
Nifedipine	Calcium channel blocker	Oral: 30-60 mg/day (up to 120 mg in extended-release tablets). Repeat in 45 minutes if necessary.	It can inhibit delivery. Avoid use in conjunction with magnesium because the effect is enhanced. Inform the anesthesiologist about its use. Extended-release tablets are preferred to avoid hypotension. Other calcium channel blockers have been used safely (e.g. amlodipine)
Hydralazine	Peripheral vasodilator	Oral: 50-300 mg/day (2-4 subdoses) Parenteral: 5 mg/IV or IM, then 5-10 mg/every 20-40 min, or continuous infusion at a rate of 0.5-10 mg/h	Few adverse events reported. May cause fetal thrombocytopenia. Useful in combination with sympatholytics. Widely used and recommended after labetalol. Great experience on safety and efficacy.
Hydrochloro-thiazide	Thiazide diuretic	12.5-50 mg/day	May cause volume depletion, electrolyte disturbances. It may be useful in fluid retention. Use with caution.
Sodium nitroprusside	Peripheral vasodilator	Infusion at a rate of 0.5-10 µg/kg/min	Use with caution. Risk of severe hypotension. Possible thiocyanate intoxication with prolonged use. Drug of choice when other drugs fail.
Nitroglycerin	Peripheral vasodilator	Infusion at a rate of 0.25-5 µg/kg/min	Second-line drug the same as nitroprusside. Of choice in acute pulmonary edema. Use cautiously due to risk of severe hypotension.

c) HT with asymptomatic or symptomatic target organ damage at any time during pregnancy.

Patients with refractory HT often require more than one drug for BP control⁴⁶. The choice of the anti-hypertensive drug depends on comorbidities and the experience of the clinician. Labetalol is the first-line

drug treatment for pregnant women with HDP and no contraindications for its use. Its combined effect, blocking alpha and beta adrenergic receptors, improves its antihypertensive effect while avoiding the alpha compensatory sympathomimetic effect observed in treatment with “pure” beta blockers. Atenolol is not recommended because it causes fetal

growth restriction, but may be used in the postpartum period. Other beta blockers (except labetalol) appear to be less effective than calcium channel blockers and are contraindicated in patients with bronchial asthma.

Nifedipine is the most common calcium channel blocker used in the treatment HDP, because of its safety; however, it may cause headache, which may be intense sometimes. Extended-release tablets improve treatment acceptance. As it is a potent antihypertensive, it should not be administered sublingually, because may cause severe hypotension and fetal distress. The calcium channel blockers are not prescribed together with magnesium as they have a synergistic effect which results in hypotension.

Years of experience in the use of methyldopa in HDP have shown it is quite safe with respect to the fetus. After labetalol, methyldopa is the drug of choice in pregnancy but has been associated with postnatal depression and drowsiness.

Hydralazine is another mainstay of HDP treatment. It is not recommended as first-line drug because it has more perinatal adverse effects than other drugs, but remains in the therapeutic arsenal around the world. Maternal tachycardia may occur after its use and may be corrected with an infusion of crystalloid solution, reducing the possibility of sudden hypotension after administration.

Sodium nitroprusside is reserved for the treatment of hypertensive crisis. Its main side effects include hypotension, paradoxical bradycardia in women with preeclampsia, and fetal thiocyanate poisoning, when used for a long time^{31,45}.

Other drugs, such as high-dose diazoxide, ketanserin and nimodipine should be avoided⁴⁷. As in all hypertensive emergencies, it is important to avoid sudden drops in BP, as it may cause serious maternal and fetal complications. The drop in BP should not be sharp and should never be below 140-150/80-100 mmHg (or 25 % of baseline BP), at an average rate of 10 to 20 mmHg every 10-20 min.

Table 4 shows a summary of the main drugs used to control HDP²⁴.

About 70 % of acute pulmonary edema (APE) occurs in the postpartum period. Treatment is similar to the treatment in non-pregnant population. Furosemide is administered in 20-40 mg bolus, followed by doses of 40-60 mg, not to exceed 120 mg/h. Intravenous morphine (2-5 mg) may also be used until the condition is resolved; and it is important to be on the

watch for BP and signs of respiratory depression that might occur. Control of the fluids administered to the pregnant women is important to decrease the risk of APE, as it is recognized that a positive balance of more than 5 L has been associated with this complication⁴⁸. The drug of choice for its treatment during preeclampsia is nitroglycerin at a rate of 0.5-5 µg/kg/min or a rate of 5 µg /min, with an increase in dose up to 100 µg, according to response. The oxygenation should be monitored to maintain a SpO₂ > 92 % and use mechanical ventilation, endotracheal or not, if necessary. Other causes of APE must be ruled out, such as mitral stenosis or peripartum cardiomyopathy.

Thrombocytopenia < 50 x 10⁹/L in pregnant women with active bleeding, or in those that will undergo some type of surgical treatment, should be corrected quickly. Levels above these are generally well tolerated⁴⁶.

CONCLUSIONS

Recently, there has been a revival in HDP research. Preeclampsia/eclampsia is a potentially serious illness and is frequent during pregnancy and puerperium. Early diagnosis and proper treatment may save the life of the mother and fetus. Severe HT should always be treated (> 150/110 mmHg) to prevent maternal and fetal complications. The risk/benefit of antihypertensive treatment in patients with mild to moderate HT needs further well-designed research, as there is great controversy about it. Drugs such as labetalol, methyldopa and calcium channel blockers are the most commonly used drugs. Although new drugs for the treatment of HT have appeared on the market, few have been tested in pregnant women, so they are not currently used. Termination of pregnancy is the only definitive treatment for preeclampsia.

REFERENCES

1. Ness RB, Roberts JM. Epidemiology of pregnancy-related hypertension. En: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editores. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 3ra edición. California: Elsevier, 2009; p. 37-50.
2. Plouin PF, Chatellier G, Breart G, Blot P, Ioan A, Azoulay M. Frequency and perinatal consequences of hypertensive disease of pregnancy. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1986;15:57-69.

3. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):369-77.
4. August P, Lenz T, Ales KL, Druzin ML, Edersheim TG, Hutson JM, *et al.* Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: Deviations related to development of superimposed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(5 Pt 1):1612-21.
5. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Hibbard JU, Berger DS, Lindheimer MD, *et al.* Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation.* 1997;95(10):2407-15.
6. Palma-Reis I, Vais A, Nelson-Piercy C, Banerjee A. Renal disease and hypertension in pregnancy. *Clinic Med.* 2013; 13(1):57-62.
7. 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.
8. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):892-8.
9. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156(5):918-30.
10. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, *et al.* Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(3):242-6.
11. Broekhuizen FF, Elejalde R, Hamilton PR. Early-onset preeclampsia, triploidy and fetal hydrops. *J Reproduct Med.* 1983; 28(3):223-6.
12. Dennis AT. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia.* 2012;67(9):1009-20.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):67-75.
14. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155(3):501-9.
15. Rowe T. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008; 30(Suppl):S1-S48.
16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline 107. August 2010 revised reprint January 2011 ed. London: RCOG, 2011. [Cited 2013 Ago 30] Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50475/50475.pdf>
17. Hupucz P, Nagy B, Sziller I, Rigo B, Hruby E, Papp Z. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(4):389-401.
18. Seely EW, Ecker J. Chronic Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2011;365(5):439-46.
19. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Chronic hypertension in pregnancy. *Rev Prat.* 2012;62(7):921-2, 924-5.
20. Lindheimer MD, Conrad KP, Karumanchi SA. Renal physiology and disease in pregnancy. In: Alpern RJ, Hebert SC, editors. *Seldin and Giebisch's The Kidney; Physiology and Pathophysiology*, 4th ed. San Diego, California: Academic Press – Elsevier; 2008. p.2339-98.
21. 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.
22. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):892-8.
23. Menzies J, Magee LA, MacNab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, *et al.* Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(4):447- 62.
24. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens.* 2008; 2(6):484-94.
25. Hirshfeld-Cytrin J, Lam C, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstet Gynecol Survey.* 2006;61(7):471-80.
26. Villar J, Abalos E, Nardin JM, Merialdi M, Carroli G. Strategies to prevent and treat preeclampsia. Evidence from randomized controlled trials. *Semin Nephrol.* 2004;24(6):607-15.
27. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of

- individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
28. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Anti-platelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ*. 2001;322(7282):329-33.
 29. Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158:9-16.
 30. 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(2Pt1):402-14.
 31. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
 32. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:639-49.
 33. Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A, the Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9517):1145-54.
 34. Rumbold A, Crowther C, Haslam R, Dekker G, Robinson J. Vitamins C and E and the risks of pre-eclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1796-806.
 35. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1282-91.
 36. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;118(Suppl 1):1-203.
 37. Vidaeff AC, Yeomans ER. Corticosteroids for the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): what evidence? *Minerva Gynecol*. 2007;59(2):183-90.
 38. Fonseca JE, Méndez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(5):1591-8.
 39. Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, Pinto e Silva JL. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):283.e1-8.
 40. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD002960. doi: 10.1002/14651858.CD002960.pub2.
 41. The Collaborative Eclampsia Trial Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet*. 1995;345:1455-63.
 42. Gilbert WM, Young AL, Danielson B. Pregnancy outcome in women with chronic hypertension: a population based study. *J Reprod Med*. 2007;52(11):1046-51.
 43. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated meta-regression analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(12):941-5.
 44. Abalos E, Duley L, Steyn D, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002252. PMID: 17253478.
 45. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147-97.
 46. Magee LA, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, Abalos E, von Dadelszen P. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):394-401.
 47. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001449.

48. Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1174-9.

- 43.von Dadelszen P, Magee LA. 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.
- 44.Abalos E, Duley L, Steyn D, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002252. PMID: 17253478.
- 45.Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, *et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147-97.
- 46.Magee LA, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, Abalos E, von Dadelszen P. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(3):394-401.
- 47.Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001449.
- 48.Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1174-9.