

Serie guías clínicas: manejo de la hipertensión crónica en el embarazo

Álvaro Sepúlveda-Martínez⁽¹⁾, Erico Segovia R.⁽²⁾, Mauro Parra-Cordero⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Medicina Materno-Fetal, Depto. de Obstetricia y Ginecología, HCUCH.

⁽²⁾Departamento de Medicina Interna, HCUCH.

OBJETIVOS DE LA GUÍA CLÍNICA

1. Conocer la morbilidad materna asociada a la hipertensión durante el embarazo.
2. Conocer la morbilidad fetal y perinatal asociada a la hipertensión durante el embarazo.
3. Aplicar las estrategias de prevención de preeclampsia en pacientes hipertensas.
4. Conocer la terapia farmacológica validada para el manejo de la hipertensión durante el embarazo.
5. Determinar cifras tensionales para inicio de terapia farmacológica antihipertensiva oral.
6. Determinar cifras tensionales para inicio de terapia antihipertensiva endovenosa.
7. Aplicar metas tensionales para el manejo farmacológico antihipertensivo.
8. Establecer la edad gestacional de interrupción de pacientes portadoras de hipertensión arterial crónica.
9. Aplicar terapias antihipertensivas recomendadas durante la lactancia.

¿A QUIÉN VA DIRIGIDA LA PRESENTE GUÍA CLÍNICA?

La siguiente guía va dirigida a matronas, estudiantes de Medicina, becados/residentes de Ginecología y Obstetricia, becados/residentes de Medicina Materno-Fetal, obstetras que se desempeñan en hospitales de 3° nivel y especialistas en Medicina Materno-Fetal, con el fin de actualizar los conocimientos en el diagnóstico y manejo de gestaciones en pacientes con hipertensión arterial crónica.

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

En la presente guía se utilizará la clasificación de nivel de evidencia y grado de recomendación propuesta por Harbour *et al.*⁽¹⁾

NIVEL DE EVIDENCIA

I++: Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de estudios randomizados controlados (ERC) o ERC con riesgo muy bajo de sesgo.

- 1+: Metaanálisis bien diseñados, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con riesgo bajo de sesgo.
- 1-: Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con alto riesgo de sesgo.
- 2++: Revisiones sistemáticas de estudios caso-control o cohorte de alta calidad o estudios de caso-control o cohorte de alta calidad con riesgo muy bajo de factores confundentes o con alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2+: Caso-control o cohortes bien desarrollados con bajo riesgo de factores confundentes, y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.
- 2-: Estudios caso-control o cohorte con alto riesgo de factores confundentes, y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3: Estudios no analíticos, por ejemplo, reporte de casos o serie de casos.
- 4: Opinión de expertos.

GRADO DE RECOMENDACIÓN

- A: Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ERC en categoría 1++, y directamente aplicable a la población objetivo, o
Una revisión sistemática de ERC o un nivel de evidencia consistente principalmente de estudios en categoría 1+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global en los resultados.
- B: Cantidad de evidencia que incluya estudios en categoría 2++ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o
Evidencia extrapolada de estudios en categoría 1++ o 1+.
- C: Cantidad de evidencia que incluye estudios en categoría 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia glo-

bal de los resultados, o
Evidencia extrapolada de estudios en categoría 2++.

D: Evidencia nivel 3 o 4, o
Evidencia extrapolada de estudios 2+

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo se observan en el 5 a 10% de las gestantes. La hipertensión crónica se ha descrito en el 1,7% de las embarazadas en Estados Unidos, siendo considerada parte del Síndrome Hipertensivo del Embarazo (SHE). Su importancia radica en su asociación con un riesgo elevado de mortalidad materna (3 veces mayor) y morbilidad materna grave (9 veces mayor). Desde el punto de vista perinatal, se asocia a un riesgo elevado de morbimortalidad fetal y neonatal.

La hipertensión (HTA) se diagnostica con la presencia de cifras tensionales ≥ 140 y/o 90 mmHg en dos tomas con al menos 4 a 6 horas de diferencia⁽²⁾. Para ello se requiere una técnica estandarizada en la toma correcta de la presión⁽³⁾.

DEFINICIÓN

¿Cuál es la definición más aceptada para considerar a una gestante portadora de una hipertensión crónica?

- Se debe considerar como HTA crónica a toda gestante con diagnóstico de hipertensión previo al embarazo. (*Grado de recomendación D*)
- Se debe considerar como HTA crónica a toda gestante sin antecedente de hipertensión pregestacional, pero con diagnóstico de hipertensión previo a las 20 semanas de gestación. (*Grado de recomendación D*)
- Se debe considerar como HTA crónica a toda gestante con hipertensión gestacional que

persiste hipertensa después de seis semanas post-parto. (*Grado de recomendación D*)

En 1991, Sibai definió que el diagnóstico de HTA crónica en el embarazo debe plantearse ante la presencia de cualquiera de los siguientes escenarios [4]⁽⁴⁾:

1. Historia de HTA crónica previo al embarazo.
2. HTA persistente sobre 140/90 antes de las 20 semanas de gestación.
3. Evidencia de HTA persistente luego de seis semanas post parto.

Es importante reforzar el hecho que no debe hacerse distinción para el diagnóstico en si la HTA es esencial o secundaria; sin embargo, en el último caso el manejo va a depender de la causa originaria.

¿Cómo se clasifica la hipertensión crónica durante el embarazo?

- Se recomienda clasificar a la paciente hipertensa en leve o severa según valores de cifras tensionales. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda categorizar a la paciente hipertensa según factores de riesgo identificados, como de bajo riesgo o alto riesgo. (*Grado de recomendación D*)

La última Guía de Manejo del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG por las siglas en inglés) considera que toda paciente con diagnóstico de HTA crónica en el embarazo debiera clasificarse según valores de cifras tensionales en [4]⁽⁵⁾:

- **HTA leve:** presión sistólica en rango de 140 – 159 mmHg o presión diastólica en rango de 90 – 109 mmHg.
- **HTA severa:** presión sistólica \geq 160 mmHg o presión diastólica \geq 110 mmHg.

El uso de esta clasificación puede a su vez ser integrado desde un punto de vista de manejo para

categorizar a la paciente según el nivel de riesgo. El año 2002, Sibai propone el uso de una categorización basada en antecedentes de la paciente [4]: (Figura 1)⁽⁶⁾.

- **Bajo riesgo:** Pacientes con HTA esencial no complicada, sin antecedente de pérdidas reproductivas previas y con cifras tensionales $<180/110$ mmHg.
- **Alto riesgo:** Hipertensión secundaria, compromiso de órgano blanco, antecedente de pérdida reproductiva previa, cifras tensionales sistólicas ≥ 180 y/o diastólicas ≥ 110 mmHg, o preeclampsia sobreimpuesta.

Es importante tener en cuenta de que para la clasificación inicial se considerarán las cifras tensionales obtenidas independiente del uso de antihipertensivos, pudiendo reclasificarse una vez suspendida la terapia o ante complicación sobrepuesta durante el embarazo.

El uso de *check-lists* permite identificar a aquellas pacientes con factores de riesgo durante los controles antenatales, los cuales se asocian a peor pronóstico, si alguno de ellos es identificado (Tabla 1).

¿Cuál es la técnica adecuada para la toma de presión ambulatoria?

- Para una toma de presión correcta se recomienda usar un manguito adecuado según el diámetro del brazo del paciente. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda medir la presión en posición sentada por al menos cinco minutos previos, con el brazo a la altura del corazón. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda no consumir productos con cafeína o realizar ejercicio al menos 30 minutos previo a la toma de presión. (*Grado de recomendación D*)

Figura 1. Clasificación de riesgo y manejo de pacientes hipertensas durante el embarazo (adaptado de referencia 6).

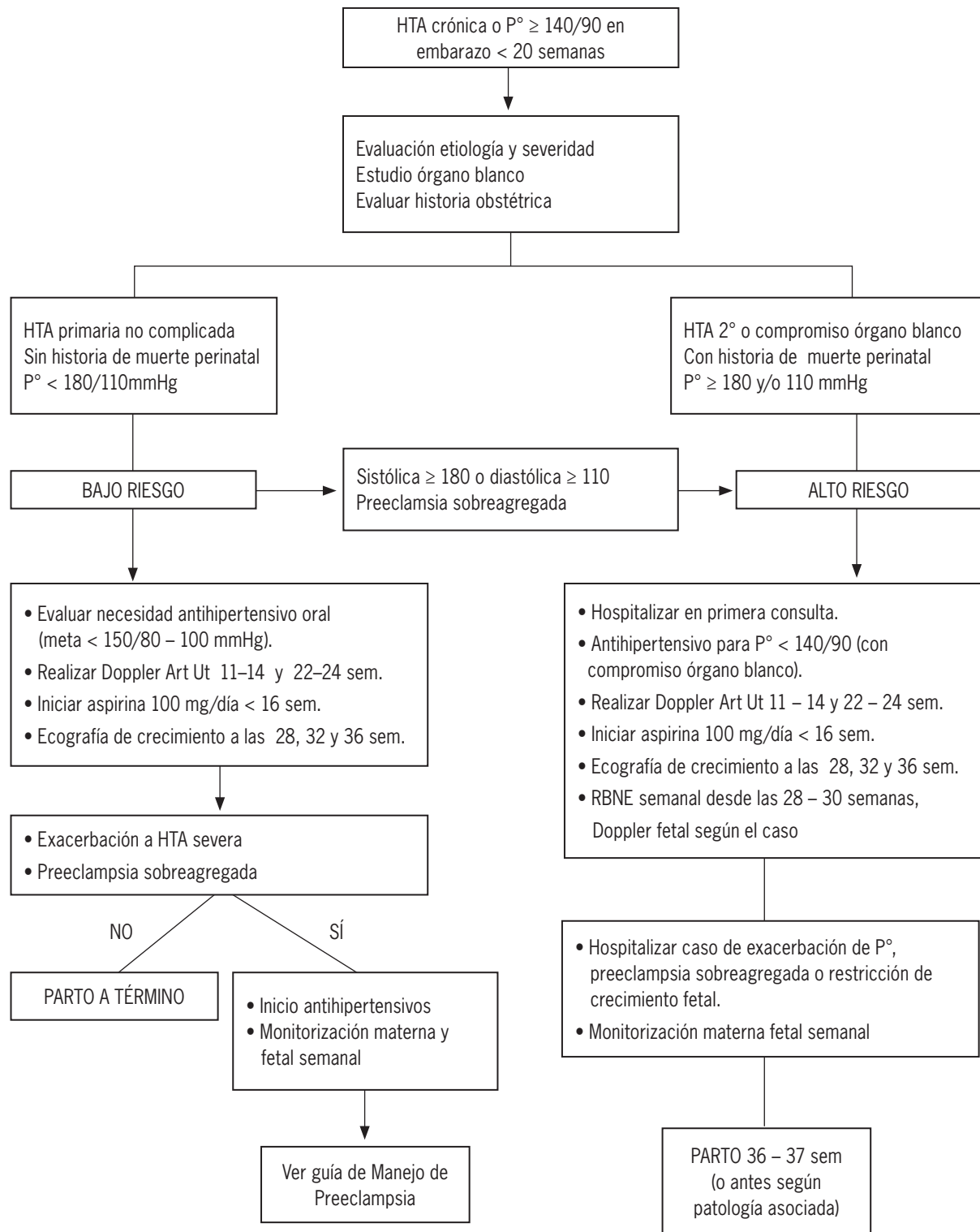


Tabla 1. Check-list para identificación de factores de riesgo en pacientes con HTA crónica.

FACTOR DE RIESGO	SÍ	NO
Presión arterial ≥ 180 y/o ≥ 110 mmHg		
Presión sistólica >160 mmHg asociado con presión diastólica <70 mmHg		
Diabetes mellitus (tipo 1 ó 2)		
Síndrome metabólico		
3 o más factores de riesgo cardiovascular		
Uno o más de las siguientes condiciones de daño orgánico subclínico: <ul style="list-style-type: none"> • HVI en electrocardiograma (sobre todo de esfuerzo) o ecocardiograma • Engrosamiento de íntima de carótida ($>0,9$mm) o placas de ateroma • Aumento de rigidez arterial • Aumento moderado de creatinina • Disminución de la tasa de filtración glomerular o clearance creatinina • Microalbuminuria o proteinuria (>300mg/día o IPC $>0,3$) 		
Enfermedad cardiovascular o renal establecidas		

- Se recomienda la calibración periódica de los esfigmomanómetros utilizados en la evaluación de las pacientes, ya sean de mercurio o electrónicos. (*Grado de recomendación D*)

El JNC-7 el año 2004 definió los estándares para considerar una toma adecuada de la presión arterial ambulatoria [4] ⁽²⁾:

- La paciente debe estar en reposo al menos 5 minutos, en posición sentada, con los pies apoyados en el suelo y el brazo a nivel del corazón.
- No debe consumirse café, cigarrillos o realizar actividad física al menos 30 minutos previo a la toma de presión.

- El manguito debe cubrir al menos el 80% del brazo del paciente para evitar errores de diagnóstico.
- Deben tomarse al menos dos mediciones y registrar el promedio de ambas.
- El manguito debe inflarse hasta 20 – 30 mmHg por sobre la obliteración del pulso radial.
- La tasa de desinflado del manguito debe ser de 2 mmHg por segundo.
- La presión sistólica corresponde al primer ruido audible (Korotkoff) y la presión diastólica corresponde a la desaparición del ruido de Korotkoff.

La calibración de todos los esfigmomanómetros de uso clínico, ya sean de mercurio o electrónicos, debe realizarse de manera periódica y el personal adiestrado regularmente en la toma de presión.

MORBILIDAD ASOCIADA A LA HIPERTENSIÓN DURANTE EL EMBARAZO

¿Qué complicaciones maternas se asocian a la hipertensión crónica durante el embarazo?

- Se recomienda medición de proteinuria al primer control antenatal para identificar precozmente presencia de enfermedad renal crónica y riesgo de preeclampsia sobreagregada. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda el estudio de órgano blanco para la identificación de complicaciones asociadas en pacientes con HTA crónica. (*Grado de recomendación D*)

La presencia de hipertensión crónica durante el embarazo se asocia a un aumento significativo de riesgo de morbilidad grave materna. Sibai *et al.* realizaron un análisis secundario de 763 pacientes con HTA crónica durante el embarazo que participaron en un estudio randomizado de prevención

de preeclampsia con uso de aspirina, observando que el antecedente de HTA pregestacional se asocia con un riesgo de 25% de preeclampsia sobreagregada, siendo los factores de riesgo más importantes el antecedente de HTA por más de 4 años y el antecedente de preeclampsia en el embarazo previo [3]⁽⁷⁾. En concordancia con estos resultados, McCowan *et al.* evaluaron a 155 pacientes con HTA crónica y demostraron que el antecedente de HTA severa (presión diastólica ≥ 110 mmHg) se asocia a un riesgo 5 veces mayor de preeclampsia sobreagregada, en comparación al grupo control [2-]⁽⁸⁾.

Otras complicaciones maternas asociadas a pacientes con HTA crónica son las siguientes:

- **Accidente cerebral vascular:** Gilbert W *et al.* realizaron un estudio de cohorte retrospectivo poblacional con 29.842 pacientes hipertensas embarazadas, demostrando un aumento de riesgo 5 veces mayor de accidente vascular que la población normotensa [2+]⁽⁹⁾.
- **Preeclampsia / síndrome de HELLP / eclampsia:** sospechar ante elevación de cifras tensionales durante el segundo trimestre, convulsiones o trombocitopenia.
- **Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES):** caracterizada por alteración visual, ceguera, cefalea y/o compromiso de conciencia. Se asocia a pacientes con HTA severa y preeclampsia, entre otras [3]⁽¹⁰⁾.
- **Desprendimiento de placenta:** dependiendo de la severidad de la HTA, en los casos leves la incidencia de desprendimiento placentario es de 0,7% a 1,5%, aumentando a 5 – 10% en HTA severa [3]⁽¹¹⁾. Un estudio poblacional demostró que la HTA aumenta 2 veces el riesgo en comparación con población gestante normotensa [2+].

- **Edema pulmonar:** aumento de riesgo 5 veces en relación a población normotensa [2+]⁽⁹⁾.

Las últimas guías ACOG recomiendan el estudio de órgano blanco de toda paciente con HTA crónica o diagnosticada en la primera mitad del embarazo⁽⁵⁾:

- **Evaluación de función renal:** proteinuria de 24 horas en primer trimestre (útil para diagnóstico de preeclampsia sobreagregada en la segunda mitad del embarazo), creatininemia, nitrógeno ureico, relación proteinuria:creatininuria en muestra aislada.
- **Evaluación oftalmológica:** fondo de ojo al primer control antenatal.
- **Evaluación cardíaca:** electrocardiograma y/o ecocardiograma (de preferencia en HTA de larga data o con historia de HVI).

¿Qué complicaciones fetales y perinatales se asocian a la hipertensión crónica durante el embarazo?

Diversos estudios han demostrado una asociación entre la HTA crónica y mal resultado perinatal. Una revisión de la literatura evaluó 46 estudios de pacientes con HTA crónica leve, asociándose a 3 veces más riesgo de muerte perinatal [3]⁽¹²⁾.

La HTA crónica severa se ha asociado a riesgo elevado de feto pequeño para la edad gestacional y parto prematuro (31–40% y 62–70%, respectivamente) [4]⁽⁶⁾.

PREVENCIÓN Y PREDICCIÓN

¿Existen estrategias útiles de prevención de preeclampsia en pacientes gestantes con hipertensión crónica?

- Se recomienda el uso de aspirina en dosis bajas para la prevención de preeclampsia y muerte

perinatal desde el primer trimestre de embarazo. (*Grado de recomendación A*)

- No se recomienda el uso de vitaminas antioxidantes en la prevención de preeclampsia en pacientes hipertensas. (*Grado de recomendación A*)

La aspirina ha sido evaluada extensamente como una eventual terapia preventiva de preeclampsia en pacientes de bajo y alto riesgo. Evidencia actual ha demostrado consistentemente que el uso de aspirina iniciada en el segundo trimestre no presenta beneficio (o sólo marginal) en la prevención de preeclampsia severa [1+]⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Sin embargo, el año 2010 un metaanálisis de estudios randomizados en que se utilizó aspirina en dosis bajas (60 a 150mg) versus placebo o no tratamiento en mujeres de alto riesgo de menos de 16 semanas, demostró una disminución de 53% y 91% en la incidencia de preeclampsia y preeclampsia severa respectivamente, con un NNT de 7 para esta última, demostrando también una disminución de 53% en la incidencia de restricción de crecimiento fetal < p10. [1++]⁽¹⁶⁾. Resultados similares fueron demostrados en pacientes con PE <37 semanas y PE severa (RR 0,11 y RR 0,22 respectivamente) [1++]^(17,18). La evidencia expuesta ha llevado a que las guías de manejo del NICE recomienden que toda mujer considerada de alto riesgo de PE (hipertensión gestacional en embarazo previo, hipertensa crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune como lupus sistémico o SAAF, DM1 y DM2) utilicen 75 mg de aspirina desde las 12 semanas⁽¹⁹⁾.

Diversos estudios randomizados y un metaanálisis posterior demostraron que el uso de vitaminas antioxidantes C y E en población de alto riesgo de preeclampsia (HTA crónica entre otras) no presentan un beneficio significativo en la prevención de preeclampsia [1++]⁽²⁰⁻²⁴⁾.

¿Es útil el Doppler de arterias uterinas en la predicción de mal resultado perinatal en pacientes con hipertensión crónica?

- Se recomienda la medición del Doppler de arterias uterinas en el segundo trimestre en pacientes con HTA crónica como predictor de mal resultado perinatal. (*Grado de recomendación C*)
- Durante el primer trimestre se recomienda al uso de modelos predictivos multivariados para la identificación de pacientes en riesgo de desarrollar preeclampsia precoz o restricción de crecimiento fetal. (*Grado de recomendación B*)

Roncaglia N *et al.* evaluó a una cohorte de 182 pacientes con HTA crónica a través de la medición del Doppler de arterias uterinas en el segundo trimestre, demostrando que el Doppler alterado antes de las 25 semanas de gestación se asocia a un riesgo 3 veces mayor de presentar preeclampsia sobreagregada y feto pequeño para la edad gestacional [2-]⁽²⁵⁾. Estos datos fueron corroborados por otro estudio de Giannubilo SR *et al.* que comparó 223 pacientes con HTA leve y 200 controles normotensas [2-]⁽²⁶⁾.

A nivel local, Rencoret G *et al.* presentó recientemente un estudio con 231 pacientes hipertensas en control en dos hospitales universitarios que fueron evaluadas con Doppler de arterias uterinas entre las 18 y 24 semanas de gestación. Las pacientes con Doppler de arterias uterinas alterado (sobre el p95 para la edad gestacional) presentaron cifras de preeclampsia sobreagregada, preeclampsia precoz y restricción de crecimiento fetal de 42,1%, 36,8% y 31,5% respectivamente, en comparación con cifras de 18%, 6% y 3% para el grupo con Doppler normal (p<0,05 para todos los parámetros), reflejando el Doppler alterado un riesgo 10

veces mayor de preeclampsia en comparación con la población general [2-]⁽²⁷⁾.

Estudios recientes demostraron que el Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre combinado con la historia materna, en población general presenta tasas de predicción de 43,8% a 89,2% [2+]⁽²⁸⁻³²⁾, pero al combinarlo con la historia materna y marcadores bioquímicos (*Placental Growth Factor*) aumenta a 46,7 – 95,2% con 10% de falsos positivos [2+]^(31,32).

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN CRÓNICA EN EL EMBARAZO

¿Cuándo debe iniciarse terapia farmacológica antihipertensiva en el embarazo?

- Se recomienda iniciar terapia farmacológica con cifras tensionales de 150 – 159/100 – 109 mmHg en HTA de bajo riesgo. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda iniciar terapia farmacológica con cifras tensionales de 140/90 mmHg en HTA de alto riesgo o con compromiso de órgano blanco. (*Grado de recomendación D*)
- No se recomienda el uso de terapia farmacológica antihipertensiva para la prevención de preeclampsia en pacientes con HTA leve – moderada. (*Grado de recomendación A*)

Existen diversas guías clínicas internacionales que plantean diversas cifras tensionales como límite para iniciar terapia farmacológica antihipertensiva^(5,19,33), no existiendo consenso debido a la inexistencia de estudios que demuestren la utilidad de una cifra tensional con los resultados maternos y perinatales. Las guías NICE recomiendan que ante pacientes con HTA crónica de bajo riesgo debe iniciarse terapia farmacológica con cifras tensionales sistólicas sobre 150 – 159 mmHg y diastó-

licas sobre 100 – 109 mmHg [4]⁽¹⁹⁾.

En HTA de alto riesgo este grupo recomienda iniciar terapia con cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg [4]⁽¹⁹⁾.

Un metaanálisis Cochrane recientemente publicado que incluyó 49 estudios con 4.723 pacientes gestantes clasificadas como hipertensión leve a moderada (presión sistólica 140-169 mmHg o diastólica 90-109 mmHg), demostró que la terapia antihipertensiva disminuía significativamente el riesgo de HTA severa, pero no había una disminución significativa de preeclampsia sobreagregada (RR 0,93; IC 95% 0,80 – 1,08) [1+]⁽³⁴⁾.

¿Cuál es la meta tensional a lograr en pacientes con tratamiento antihipertensivo oral?

- Se recomienda en pacientes con HTA de bajo riesgo lograr metas tensionales $< 150/90$ mmHg. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda en pacientes con HTA de alto riesgo o compromiso de órgano blanco el lograr metas tensionales $< 140/90$ mmHg. (*Grado de recomendación D*)

Al revisar las Guías ACOG es posible identificar una ausencia de metas tensionales a lograr con la terapia farmacológica; sin embargo, las Guías NICE 2010 establecen como meta terapéutica en pacientes consideradas de bajo riesgo el lograr cifras $< 150/80$ – 100 mmHg. Ante presencia de compromiso de órganos blancos el objetivo a lograr debe ser $< 140/90$ mmHg [4]⁽¹⁹⁾. Ante ausencia de estudios controlados que permitan precisar una cifra tensional ideal según nivel de riesgo, se utilizará para el desarrollo de esta Guía los objetivos propuestos por las Guías NICE, con ajustes individualizados en casos de patología diversa.

¿Existen medicamentos antihipertensivos contraindicados en el embarazo?

- No se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) durante todo el embarazo. (*Grado de recomendación C*)
- No se recomienda el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. (*Grado de recomendación D*)
- No se recomienda el uso de beta-bloqueadores durante la primera mitad del embarazo. (*Grado de recomendación A*)

Cooper WO *et al.* evaluó en una cohorte de 29.507 infantes nacidos en un período de 15 años, el daño potencial fetal ante la exposición a IECA durante el primer trimestre de gestación. Los 209 niños expuestos a IECA presentaron un riesgo casi tres veces mayor de malformaciones mayores que el grupo no expuesto (RR 2,71; IC 95% 1,72 – 4,27), siendo las más frecuentes las malformaciones cardiovasculares (RR 3,72; IC 95% 1,89 – 7,30) y del sistema nervioso central (RR 4,39; IC 95% 1,37 – 14,02) [2+]⁽³⁵⁾; sin embargo, un estudio de cohorte retrospectivo poblacional con más de 450 mil nacimientos en un período de 13 años demostró una tendencia al aumento de riesgo de malformaciones cardíacas en los fetos expuestos a IECA durante el primer trimestre, aunque no alcanza una diferencia significativa (OR 1,54; IC 95% 0,90 – 2,62). Este incremento del riesgo se pierde al compararlos con pacientes hipertensas sin tratamiento, planteando de esta manera que el riesgo de malformaciones pudiera estar más relacionado con la hipertensión que con el uso de IECA [2+]⁽³⁶⁾.

Los ARA II utilizados durante el segundo y tercer trimestre de embarazo han demostrado asociación con disfunción transitoria de la función renal durante el período antenatal, siendo posible

diagnosticarlo antenatalmente por la asociación con oligoamnios y alteración del parénquima renal bilateral [3]^(37,38); sin embargo, se han descrito reporte de casos más severos, incluso letales, por su asociación a hipoplasia pulmonar e hipoplasia de huesos craneales secundaria al oligoamnios⁽³⁹⁾, disgenesia tubular^(38,40) e hipotensión⁽⁴¹⁾, entre otros [3]. Su efecto deletéreo durante el primer trimestre aún es motivo de debate.

Un metaanálisis reciente que incluyó 13 estudios de cohorte o caso control poblacionales, demostró que el uso de beta bloqueadores durante el primer trimestre de embarazo se asoció a un incremento significativo de malformaciones cardiovasculares (OR 2,01; IC 95% 1,18 – 3,42; 4 estudios), fisura palatina/labial (OR 3,11; IC 95% 1,79 – 5,43; 2 estudios) y defectos del tubo neural (OR 3,56; IC 95% 1,19 – 10,67; 2 estudios), sin embargo, recomiendan más estudios para demostrar esta causalidad [1-].⁽⁴²⁾ En un estudio de cohorte histórico recientemente publicado que evaluó el uso de betabloqueadores en pacientes cardiopatas se demostró que estos fármacos se asocian a una incidencia de 29,4% de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), en comparación con un 15,3% en el grupo control (P<0,05). Además, el uso de betabloqueadores resultó ser el único predictor independiente de riesgo de PEG, con una disminución del peso estimado al nacer de un 12,2% (p=0,001) [2-].⁽⁴³⁾

En este grupo, el uso de atenolol ha sido uno de los más estudiados. Butters L *et al.* realizaron hace más de 20 años un pequeño estudio randomizado con 29 gestantes hipertensas (15 con atenolol y 14 con placebo), demostrando que el uso de atenolol se asociaba a un peso al nacer significativamente menor que el grupo placebo [1-].⁽⁴⁴⁾ Diversos estudios retrospectivos controlados con mayor número

de pacientes confirmaron estos hallazgos cuando la terapia es iniciada durante la primera mitad del embarazo [2-].⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ Finalmente, un estudio poblacional Danés reciente que evaluó en un período de 13 años con 911.685 nacimientos, identificó a 2459 embarazos expuestos a beta bloqueadores desde el período pregestacional hasta las primeras 20 semanas de embarazo. El uso de betabloqueadores se asoció a un riesgo significativamente mayor de PEG (OR 1,97; IC 95% 1,75 – 2,23), parto prematuro (OR 2,26; IC 95% 2,03 – 2,52) y de muerte perinatal (OR 1,89; IC 95% 1,25 – 2,84). Siendo estos riesgos también asociados al uso de labetalol solo (ORs 2,02; 2,74 y 2,08, respectivamente) [2+].⁽⁴⁸⁾

Un hallazgo interesante aportado por Orbach H *et al.* en un estudio poblacional israelí, demostró que a pesar de que el uso de atenolol o metildopa durante el tercer trimestre de embarazo se asocia a un riesgo elevado de PEG y parto prematuro, este riesgo es directamente relacionado con el hecho de ser hipertensa y no por la terapia en sí [2-]⁽⁴⁹⁾, lo cual pone en discusión el real impacto de la terapia antihipertensiva en el crecimiento fetal.

¿Qué fármacos antihipertensivos son seguros en el embarazo?

- Se recomienda el uso de metildopa durante el embarazo como terapia de primera línea. (*Grado de recomendación A*)
- El uso de labetalol oral se recomienda como terapia de segunda línea, dado sus escasos efectos adversos maternos, pero con escasa evidencia de seguridad infantil a largo plazo. (*Grado de recomendación C*)
- Se recomienda el uso de labetalol endovenoso para el manejo de las crisis hipertensivas durante el embarazo. (*Grado de recomendación A*)

- Se recomienda el uso de bloqueadores de canales de calcio como terapia de segunda línea para hipertensión de bajo riesgo, dado su efectividad y aparente ausencia de efecto teratogénico. (*Grado de recomendación C*)
- Se recomienda el uso de nifedipino como terapia de primera línea en el manejo de crisis hipertensivas. (*Grado de recomendación A*)
- No se recomienda el uso de hidralazina endovenosa para el manejo de las crisis hipertensivas durante el embarazo. (*Grado de recomendación A*)
- Se recomienda no suspender el uso de tiazidas en pacientes con uso previo al embarazo, debido a la ausencia de efectos adversos fetales demostrados. (*Grado de recomendación A*)

El uso de metildopa durante el embarazo en pacientes con HTA crónica ha sido validado por diversas guías internacionales^(3,5,19), debido a su seguridad tanto durante el embarazo^(50,51) como a largo plazo, con seguimientos hasta los siete años de vida⁽⁵²⁾. Weitz C *et al.* en un pequeño estudio randomizado evaluó el uso de metildopa versus placebo desde el primer trimestre en pacientes hipertensas, observando una edad gestacional mayor al parto en el grupo intervenido. Y a pesar de no haber diferencia en la incidencia de preeclampsia sobreagregada, el grupo placebo se asoció a preeclampsia de predominio en el período antenatal, mientras que el grupo con metildopa presentó esta complicación preferentemente en el período intraparto [1-]⁽⁵⁰⁾. Por otra parte, Sibai BM *et al.* randomizó a 263 pacientes con HTA leve a tratamiento con metildopa, labetalol oral o no tratamiento. A pesar de que el grupo con tratamiento presentó cifras tensionales significativamente menores que el grupo control ($p < 0,0001$), y no hubo un mayor riesgo de restricción de crecimiento fetal o parto prematuro, el tratamiento en pacientes con HTA

leve no se asoció con una disminución de la incidencia de preeclampsia sobregregada o desprendimiento placentario⁽⁵¹⁾, poniendo en duda la utilidad de la terapia antihipertensiva en pacientes con HTA leve [1-].

El labetalol oral ha sido recomendado por las Guías Americanas ACOG como droga de primera línea para el manejo de la HTA crónica leve-moderada debido a un perfil de seguridad aceptable y ausencia de efectos adversos maternos⁽⁵⁾; sin embargo, reportes recientes como el mencionado previamente⁽⁴⁸⁾ demostraron una asociación de labetalol con parto prematuro y muerte perinatal. Además, el 2014 Xie RH *et al.* publicaron un estudio poblacional de cohorte retrospectivo en un período de 15 años en pacientes hipertensas expuestas durante el embarazo a metildopa o labetalol y demostraron que el uso de labetalol se asoció a un 50% más de riesgo de hospitalización por distrés respiratorio, sepsis y convulsiones durante la infancia (OR 1,51; IC 95% 1,02 – 2,22) que las pacientes tratadas con metildopa [2+] ⁽⁵³⁾. Por otra parte, el uso de labetalol endovenoso ha sido validado por diversas guías internacionales como terapia de primera línea en el manejo de las crisis hipertensivas. Vigil-De Gracia P *et al.* randomizó a 200 gestantes con HTA severa a tratamiento con hidralazina ev o labetalol ev, no pudiendo identificar diferencias en tasa de respuesta entre ambas terapias; sin embargo, el uso de hidralazina se asoció a una mayor asociación con efectos adversos maternos que con el uso de labetalol [1-] ⁽⁵⁴⁾.

De los bloqueadores de canales de calcio (BCC), el fármaco más utilizado en Chile durante el embarazo es el nifedipino. Una de las ventajas del uso de BCC es su seguridad demostrada al ser usada durante el primer trimestre de embarazo. Magee LA *et al.* comparó prospectivamente a 78

pacientes con exposición a BCC desde el primer trimestre versus un grupo control sin exposición, no pudiendo demostrar un efecto teratogénico asociado al tratamiento [2-] ⁽⁵⁵⁾. Resultados similares fueron obtenidos con un estudio prospectivo multicéntrico más reciente y con un mayor número de casos [2-] ⁽⁵⁶⁾. Su uso ha demostrado utilidad en el manejo de crisis hipertensivas por diversos estudios randomizados. Raheem IA *et al.* randomizó a 50 pacientes con crisis hipertensivas a tratamiento con nifedipino oral 10 mg hasta 5 dosis o labetalol endovenoso en bolos hasta un máximo de 300 mg, demostrando ser ambas terapias semejantes en el tiempo requerido para revertir la crisis, pero con una leve tendencia en favor al nifedipino [1-] ⁽⁵⁷⁾. Posteriormente Shekhar S *et al.* randomizó a 60 pacientes a nifedipino oral versus labetalol endovenoso, demostrando un tiempo de acción menor del nifedipino versus el labetalol (40 minutos y 60 minutos, respectivamente, p=0,008) [1-] ⁽⁵⁸⁾.

El uso de hidralazina había sido considerado previamente como una terapia de primera línea en el manejo de las crisis hipertensivas; sin embargo, diversos estudios posteriores demostraron la utilidad de otras terapias y con menos efectos adversos maternos. Un metaanálisis con 21 estudios en 893 pacientes demostró que el uso de hidralazina endovenosa se asoció a un aumento significativo de hipotensión materna (OR 3,29; IC 95% 1,50 – 7,23), cesárea (OR 1,30; IC 95% 1,08 – 1,59), desprendimiento placentario (OR 4,17; IC 95% 1,19 – 14,28), monitoreo fetal intraparto alterado (OR 2,04; IC 95% 1,32 – 3,16) y APGAR bajo al minuto (OR 2,70; IC 95% 1,27 – 5,88) en comparación con el uso de nifedipino o labetalol, por lo que se desaconseja su uso como terapia de primera línea [1+] ⁽⁵⁹⁾.

El uso de diuréticos, principalmente del grupo de las tiazidas, es muy utilizado en el manejo de la HTA crónica. Existe preocupación con su uso durante el embarazo debido a que limita la expansión normal del plasma en el embarazo, lo cual podría asociarse a efectos adversos perinatales. Estudios realizados hace tres décadas han demostrado seguridad con respecto al uso de diuréticos durante el embarazo. Sibai BM *et al.* randomizó a 20 pacientes a terapia con diuréticos desde el primer trimestre versus no tratamiento y demostró que el uso de diuréticos se asociaba a una disminución significativa de la expansión normal del plasma materno, pero que esto

no se asociaba a un mal resultado perinatal [1-]⁽⁶⁰⁾. Posteriormente, un metaanálisis de nueve estudios demostró que el uso de diuréticos se asoció a una tendencia no significativa de reducción de la tasa de mortinatos [1-]⁽⁶¹⁾. Debido a estos resultados, las Guías Americanas ACOG recomiendan que si la paciente recibía tratamiento pregestacional con diuréticos del grupo de las tiazidas, debe continuar con la terapia durante el embarazo.

En la Tabla 2 se describen los diversos tratamientos utilizados durante el embarazo para el manejo de la HTA, dosis y efectos adversos.

Tabla 2. Medicamentos de mayor uso en el manejo de la hipertensión crónica en el embarazo.

Fármaco	Dosis	Clasificación FDA	Efecto adverso materno	Efecto adverso fetal
Terapia de mantención oral durante el embarazo				
Metildopa ^a	0,5 – 3g / día en 3 tomas	B	Sedación, depresión, ↑ enzimas hepáticas	Seguro en embarazo y a largo plazo
Nifedipino retard ^b	30 – 120mg / día	C	Cefalea, precaución asociado a sulf magnesio	Seguro en primer trimestre
Hidroclorotiazida ^c	12,5 – 50mg / día dosis única	C	Cefalea, disminución de expansión plasmática fisiológica	No descritos
Labetalol oral ^d	200 – 2400mg / día en 3 tomas	C	Bien tolerado	No usar en primer trimestre, ↑ asociación con RCF
Hidralazina oral ^b	50 – 300mg / día en 2 a 4 tomas	C	Hipotensión leve, taquicardia refleja	Riesgo de trombocitopenia neonatal
Terapia para crisis hipertensiva durante el embarazo				
Labetalol ev	Bolos 20mg, luego bolos de 40 a 80mg c/15 mins hasta máximo 220mg	C	Nauseas, vómitos, broncoconstricción, mareos, bloqueo cardiaco, hipotensión ortostática	Bradycardia neonatal, hipotensión, hipoglicemia
Nifedipino acción rápida	10mg c/15 minutos hasta máximo de 50mg	C	Taquicardia, cefalea, bochornos, tocólisis	No descritos

¿Qué medicamentos antihipertensivos son recomendables durante la lactancia?

- No se recomienda el uso de ARA-II, IECA (excepto enalapril y captopril), atenolol, metoprolol y amlodipino durante la lactancia. (*Grado de recomendación D*)

No existe consenso en diversas guías de manejo internacionales con respecto a los fármacos permitidos y contraindicados durante la lactancia debido a la falta de estudios bien diseñados que evalúen los efectos adversos neonatales e infantiles de madres con terapia crónica.

Una revisión reciente de la evidencia con respecto al uso de fármacos antihipertensivos durante el embarazo recomienda usar durante la lactancia los siguientes fármacos [4] ⁽⁶²⁾:

- IECA: enalapril, captopril
- Betabloqueadores: labetalol, propranolol, oxprenolol, nadolol
- BCC: nifedipino, verapamilo, diltiazem
- Diuréticos: hidroclorotiazida, espironolactona, furosemida (pueden asociarse a disminución de la producción láctea)
- Metildopa
- Hidralazina oral

El atenolol no debe utilizarse durante la lactancia, ya que estudios nacionales han demostrado una alta concentración en la leche materna de este componente⁽⁶³⁾, no pudiendo asegurar la ausencia de efectos en el neonato. Situación similar se ha demostrado con el metoprolol. Los ARA II y amlodipino también son contraindicados durante la lactancia⁽¹⁹⁾.

PARTO

¿Cuál es la edad gestacional de interrupción del embarazo en pacientes con hipertensión crónica de bajo riesgo?

- Se recomienda que en pacientes hipertensas de bajo riesgo con o sin terapia farmacológica, la edad gestacional al parto sea no inferior a 37 semanas. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda que la vía del parto sea establecida según indicaciones obstétricas. (*Grado de recomendación D*)

A la fecha no existe evidencia consistente que demuestre la edad gestacional recomendada para el parto en pacientes con HTA crónica. El HYPITAT trial demostró que pacientes con hipertensión gestacional (no HTA crónica) y con preeclampsia leve se benefician de interrupción a las 37 semanas [1+] ⁽⁶⁴⁾, sin embargo, el estudio mencionado no incluyó pacientes con HTA crónica. En consenso de expertos de nuestra Institución se decide que pacientes con HTA de bajo riesgo el momento del parto debe ser superior a las 37 semanas, no superando las 40 semanas, por la vía según indicaciones obstétricas.

¿Cuál es la edad gestacional de interrupción del embarazo en pacientes con hipertensión crónica de alto riesgo?

- En pacientes de alto riesgo por cifras tensionales, sin preeclampsia sobreagregada, se recomienda la interrupción a las 36 – 37 semanas según respuesta a terapia antihipertensiva. (*Grado de recomendación D*)
- En pacientes de alto riesgo por compromiso de órgano blanco se recomienda decidir el momento de interrupción según la patología asociada y presencia de compromiso fetal. (*Grado*

de recomendación D)

- En pacientes con hipertensión crónica y preeclampsia sobreagregada se recomienda la interrupción a las 32 – 34 semanas, según recomendaciones para el manejo de la preeclampsia severa. (*Grado de recomendación D*)
- Se recomienda decidir la vía del parto según condiciones maternas o fetales al momento de la interrupción. (*Grado de recomendación D*)

Hasta la fecha no existe consenso con respecto a la edad gestacional de interrupción en pacientes con HTA crónica de alto riesgo. En consenso en nuestra Institución, se establece que ante pacientes

con HTA crónica severa exclusivamente por cifras tensionales, la edad gestacional de interrupción debiera ser alrededor de las 36 a 37 semanas, según la respuesta a la terapia y condiciones maternas. Si la severidad es atribuida a la asociación de preeclampsia, debiera manejarse según las guías locales de preeclampsia, considerando la edad gestacional alrededor de las 32 a 34 semanas⁽⁶⁵⁾. En el manejo de la HTA crónica asociada a compromiso crónico de órgano blanco, el manejo debe ser individualizado, con un previo consenso multidisciplinario para decidir el mejor equilibrio entre edad gestacional favorable para el recién nacido y evitar progresión del daño del órgano afectado [4].

REFERENCIAS

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334–6.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 04-5230. (2004).
3. Hemmelgarn BR, McAlister FA, Grover S, Myers MG, McKay DW, Bolli P *et al.* The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part I—Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2006;22:573–81.
4. Sibai BM. Diagnosis and Management of Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78 (3 Pt 1):451–61.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119 (2 Pt 1):396–407.
6. Sibai BM. Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369–77.
7. Sibai BM, 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.
8. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:123–9.
9. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med* 2007;52:1046–51.
10. Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:468.e1–468.e6.

11. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol* 1986;67:517–22.
12. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 2000;96 (5 Pt 2):849–60.
13. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L *et al.* Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213–8.
14. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G *et al.* Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG* 2003;110:475–84.
15. Yu C, Papageorghiou A, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:233–9.
16. 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;116:402–14.
17. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakhti A *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:141–6.
18. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2012;29:551–6.
19. NICE clinical guideline 107. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010.
20. Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367:1145–54.
21. Rumbold A, Crowther C, Haslam R, Dekker G, Robinson J. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006;354:1796–806.
22. Spinnato JA, Freire S, Pinto E, Silva JL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S *et al.* Antioxidant therapy to prevent preeclampsia. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:1311–8.
23. Roberts J, Myatt L, Spong C, Thom E, Hauth J, Leveno K *et al.* Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:1282–91.
24. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan S. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:503.e1–503.e12.
25. Roncaglia N, Crippa I, Locatelli A, Cameroni I, Orsenigo F, Vergani P *et al.* Prediction of superimposed preeclampsia using uterine artery Doppler velocimetry in women with chronic hypertension. *Prenat Diagn* 2008;28:710–4.

26. Giannubilo SR, Dell'Uomo B, Tranquilli AL. Perinatal outcomes, blood pressure patterns and risk assessment of superimposed preeclampsia in mild chronic hypertensive pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:63–7.
27. Rencoret G. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with chronic hypertension. Presentado oral en el 23rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Sydney Australia, 2013.
28. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:742–9.
29. Poon L, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:142–8.
30. Poon L, Karagiannis G, Leal A, Romero X, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:497–502.
31. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:66–74.
32. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martinez A, *et al.* Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:538–44.
33. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P, Hypertension Guideline Committee, Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRHS) Scholars. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *JOGC* 2008;30 (3 Suppl 1):S1–S48.
34. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002252.
35. Cooper WO1, 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;354:2443–51.
36. Li DK, 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.
37. Kirk Bass J, Faix GR. Gestational Therapy with an Angiotensin II Receptor Antagonist and Transient Renal Failure in a Premature Infant. *Am J Perinatol* 2006;23:313–7.
38. Hasbún H, Valdés E, San Martín A, Catalán J, Salinas S, Parra M. Transient renal failure in a newborn due angiotensin receptor II antagonist use during pregnancy. Report of one case. *Rev Méd Chile* 2008;136:624–30.
39. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A, Ijiri R. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet* 2001;357-63.
40. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daikha-Dahmane F, Gubler MC. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet* 2001;358:241–2.
41. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors

- and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006;82:23–8.
42. Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE *et al.* The risk of congenital malformations associated with exposure to β -blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension* 2013;62:375–81.
 43. Ersbøll A, Hedegaard M, Søndergaard L, Ersbøll M, Johansen M. Treatment with oral beta-blockers during pregnancy complicated by maternal heart disease increases the risk of fetal growth restriction. *BJOG* 2014.
 44. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br Med J* 1990;301:587–9.
 45. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436–8.
 46. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541–7.
 47. Easterling TR1, Carr DB, Brateng D, Diederichs C, Schmucker B. Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2001;98:427–33.
 48. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Brødbæk K, Køberet L *et al.* b-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e001185.
 49. Orbach H, Matok I, Gorodischer R, Sheiner E, Daniel S, Wiznitzer A *et al.* Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:301.e1–301.e6.
 50. Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, Johnson JW. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:35–40.
 51. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960–6.
 52. Ounsted M, Cockburn J, Moar VA, Redman CW. Maternal hypertension with superimposed pre-eclampsia: effects on child development at 71/2 years. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:644–9.
 53. Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K *et al.* Association between labetalol use for hypertension in pregnancy and adverse infant outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 Jan 19. pii: S0301-2115(14)00045-1.
 54. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, Tem de Mena F, López JC. Severe hypertension in pregnancy: Hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:157–62.
 55. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L *et al.* The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823–8.
 56. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-Maarschalk-erweerd B, Arnon J *et al.* The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008;26:24–30.
 57. Raheem I, Saaid R, Omar S, Tan P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for

- acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *BJOG* 2012;119:78–85.
58. Shekhar S1, Sharma C, Thakur S, Verma S. Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122:1057–63.
59. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955–60.
60. Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:831–5.
61. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:17–23.
62. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension* 2008;51:960–9.
63. Tagle R, Acevedo M, Valdés G. Hipertensión arterial en la mujer adulta. *Rev Med Chile* 2013;141:237–47.
64. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen S, Aarnoudse J, Bekedam D. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979–88.
65. Sepúlveda-Martínez A, Hasbún J, Salinas H, Valdés E, Parra-Cordero M. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2013;24:246-60.

CORRESPONDENCIA



Prof. Dr. Mauro Parra-Cordero
Unidad de Medicina Materno-Fetal,
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8880 – 562 2978 8881
E-mail: mcparra@hcuch.cl