

Hipertensión en el embarazo

¿Cuáles son los umbrales diagnósticos? ¿Cuándo debemos indicar terapia farmacológica?

Link: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.000000000000208>

Fecha: 28/3/22

Este artículo nos recuerda que los estados hipertensivos del embarazo (EHE) son complicaciones frecuentes, e importante causa de morbimortalidad materna, fetal y neonatal a nivel mundial. Su incidencia continúa aumentando^{1,2}

Las mujeres afectadas tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) tanto en lo inmediato como en su futuro, independientemente de los factores de riesgo tradicionales de ECV que puedan presentar³.

A diferencia de las guías de hipertensión arterial (HTA) para la población general, que cuenta con actualizaciones periódicas, las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de EHE han cambiado poco en las últimas décadas⁴.

En 2017, la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) publicaron nuevas guías clínicas, basándose en estudios que demuestran, que teniendo objetivos de tratamiento de presión arterial (PA) en niveles más bajos, se produce una reducción de ECV. Descendieron umbrales diagnósticos de hipertensión en no embarazadas, estableciendo valores de PA 130-139/80-89 mmHg, para el diagnóstico de hipertensión estadio 1, y valores mayores o iguales a 140/90 mmHg para hipertensión estadio 2.⁵

La mayoría de las guías plantean diagnóstico de HTA en el embarazo, ante la presencia de PA sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o PA diastólica mayor o igual a 90 mmHg en 2 mediciones separadas con 4 horas o más⁶.

La hipertensión durante la gestación, es un marcador de riesgo de adversidades maternas y perinatales.

Sin embargo, en embarazadas hay variabilidad en el umbral para iniciar tratamiento antihipertensivo, atribuible a la incertidumbre acerca de potenciales riesgos fetales que podrían existir al disminuir la PA materna^{7,8}.

Este artículo, basado en una revisión de la literatura actual, pone de manifiesto, que la reducción en los objetivos del tratamiento de la PA en embarazadas, puede reducir el riesgo de evolucionar a hipertensión materna grave, y a la aparición de complicaciones, sin aumentar los riesgos de pérdida del embarazo, o complicaciones fetales.

Se enfatiza la necesidad de futuras investigaciones dirigidas a reconocer y tratar adecuadamente la hipertensión materna.

EPIDEMIOLOGÍA

Los EHE son la segunda causa de mortalidad materna global detrás de la hemorragia materna⁹ y causan importante morbimortalidad materna y fetal a corto y largo plazo¹⁰.

Los estudios indican que mujeres con antecedentes de EHE, desarrollarán HTA a futuro hasta 10 años antes, que las mujeres con embarazos normotensivos^{10,11,12,13}. Tienen mayor riesgo de diabetes y de comienzo más temprano de ECV. Esto apoya la tesis del envejecimiento acelerado entre las mujeres que tienen antecedentes de EHE^{14,15}.

FISIOPATOLOGÍA

Los EHE son afecciones heterogéneas con diferentes fenotipos clínicos y mecanismos patológicos. Abarcan la hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia/eclampsia y preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica.¹⁶

Los cambios cardiometabólicos que se producen en el embarazo normal, son más pronunciados en las gestantes con EHE e incluyen: mayor resistencia a la insulina, dislipemia, hipercoagulabilidad^{17,18}

Síndrome de Preeclampsia

Los factores de riesgo para presentar preeclampsia se esquematizan en la Tabla 1.

Durante el embarazo normal aumenta el diámetro de las arterias espiraladas uterinas.¹⁹

En las gestantes con preeclampsia, existe fracaso en la remodelación de estas arterias²⁰ lo que conduce a una disminución en la perfusión útero-placentaria^{20,21}

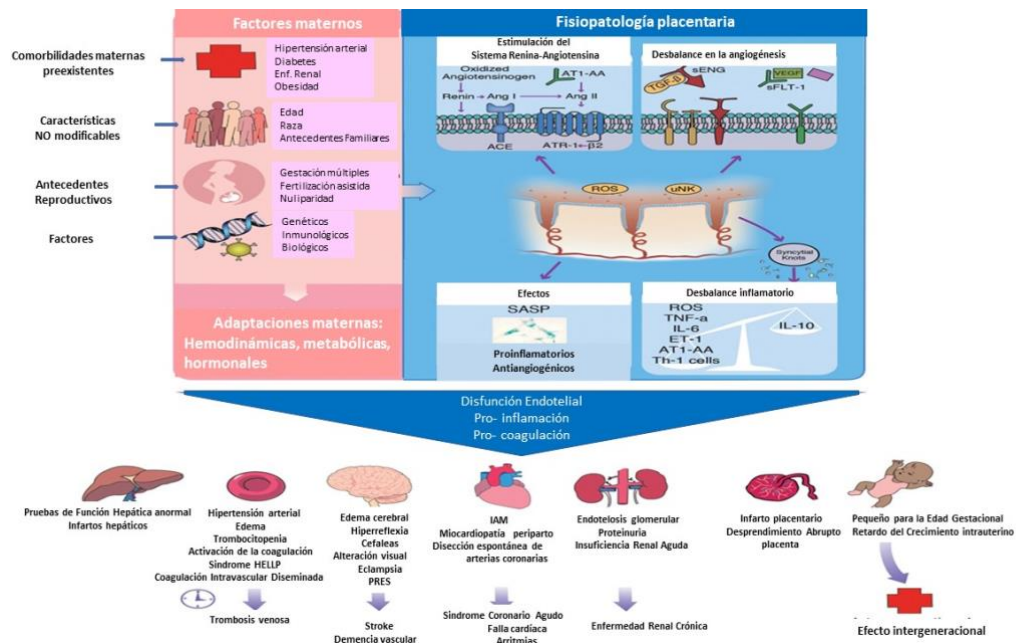
Factores de Riesgo	Riesgo estimado
<u>Alto</u>	
Preeclampsia previa	RR, 8.4 (7,1-9.9)
HTA crónica. Estadío 2 ($\geq 140/90$ mmHg)	RR, 5.1 (4.0-6.5)
Diabetes pregestacional	RR, 3.7 (3.1-4.3)
Embarazo múltiple	RR, 2.9 (2.6-3.1)
Síndrome Antifosfolipídico	RR, 2.8 (1.8-4.3)
Lupus Eritematoso Sistémico	RR, 2.5 (1.0-6.3)
Enfermedad Renal Crónica	OR, 10.4 (6.3-17.1)
<u>Moderado:</u>	
Edad materna >35 años	RR, 1.2 (1.1-1.3)
IMC previo al embarazo >30 kg/m ²	aOR, 3.7 (3.5-3.9) RR, 2.8 (2.6-3.1) ⁷³
Antecedentes Familiares en 1er grado	RR, 2.9 (1.7-4.9)
Afrodescendientes	aHR, 1.6 (1.5-1.6) HR, 2.2 (1.9-2.6) inicio temprano HR, 1.3 (1.2-1.4), inicio tardío
Bajo nivel socioeconómico	aOR, 4.91 (1.9-12.5)
Nulíparas	RR, 2.1 (1.9-2.4)
Antecedentes de resultado adverso del embarazo: muerte fetal	RR, 2.4 (1.7-3.4)
Desprendimiento abrupto de placenta	RR, 2.0 (1.4-2.7)
<u>Otros</u>	
Hipertensión crónica (130-134/80-84 mmHg)	aOR, 2.2 (1.9-2.5), moderada aOR, 2.7 (2.0-3.5), severa
Hipertensión crónica (135-139/85-90 mmHg)	aOR, 2.7 (2.3-3.2), moderada aOR, 3.8 (2.8-5.1), severa
Hipertensión severa	OR, 6.1 (4.4-8.5)

Hipertensión de túnica blanca	RR, 2.4 (1.2–4.8)
IMC previo al embarazo >25 kg/m ²	RR, 2.1 (2.0–2.2)
Resistencia a la insulina > percentil 75th	aOR, 1.9 (1.1–3.2)
Diabetes Gestacional	aOR, 1.6 (1.4–1.9)
Insuficiencia Renal Aguda recuperada	aOR, 2.9 (1.9–4.4)
Hipertiroidismo	aOR, 1.8 (1.1–2.9)
Mola hidatiforme	OR, 10.1 (3.4–30.0)
Feto con trisomía 13	Incidencia con 24%–44% vs Sin 2%–8%
<u>Predisposición genética:</u>	
Técnicas de Reproducción Asistida	RR, 1.8 (1.6–2.1)
Donación de óvulos	OR, 4.3 (3.1–6.1)
Nueva paternidad	OR, 2.3 (1.2–4.4) ⁹¹
Intervalo entre embarazos mayor a 4 años y preeclampsia recurrente	OR, 1.1 (1.0–1.2), OR, 2.1 (1.3–3.3) ⁹¹
Migraña	OR, 2.1 (1.5–2.9)

Tabla 1: Factores de riesgo para preeclampsia

Abreviaturas: aHR=cociente de riesgos instantáneos ajustado; aOR: razón hazard ajustada; HR: cociente de riesgos instantáneos; IMC: índice de masa corporal; OR: razón de probabilidades; y RR: riesgo relativo. **Modificado de <http://ahajournals.org> by on January, 2022**

Múltiples estudios demostraron que, en el desarrollo de preeclampsia, participan factores antiangiogénicos, como la forma soluble de la fms-semejante a la tirosina quinasa (Flt-1s) y la endoglina soluble (Engs). Ambos factores inhiben la producción y propiedades proangiogénicas del factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) y del factor de crecimiento placentario (PIGF), necesarios para el desarrollo vascular normal de la placenta y las adaptaciones vasculares fisiológicas del embarazo. Cantidades exageradas de Flt-1s y Engs se producen en la placenta disfuncional y se liberan en la circulación materna, pudiéndose detectar semanas antes que la enfermedad sea diagnosticada clínicamente²¹ (Ver esquema 1).



Esquema1: Patogénesis de los EHE: Los mecanismos moleculares y fisiopatológicos de la preeclampsia se desconocen en gran medida, pero es probable que la causa sea una combinación e interacción entre factores maternos y placentarios.

Las contribuciones fisiopatológicas maternas y placentarias subyacentes, se combinan de forma variable y dan como resultado fenotipos heterogéneos de EHE.

La senescencia es irreversible. Es el mecanismo de detención del ciclo celular, que conduce a un declive metabólico y funcional sistemático y puede desempeñar un papel en la alteración de la angiogénesis en preeclampsia

Abreviaturas:

ACE: Enzima convertidora de angiotensina. ATR-1: Receptor de la angiotensina tipo 1. AT1AA: Anticuerpos del Receptor de la Angiotensina 1. ET-1: Endotelina1; /L: Interleuquina; PRES: Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible; ROS: Especies Reactivas de Oxígeno; SASP: fenotipo secretor asociado a la senescencia;

SENG: Endoglina soluble; sF/t-1: Similar a tirosina quinasa 1; Th1: Linfocitos T Helper; TNF α : Factor de necrosis tumoral α ; uNK: células asesinas naturales uterinas; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

Modificado de: Hypertension. 2022;79: e21-e41. DOI:10.1161/HYP.000000000000208

En la preeclampsia se identifican subtipos clínicos, debido a distintos mecanismos subyacentes, pudiéndose clasificar en preeclampsia temprana versus tardía; placentaria versus materna y con presencia o ausencia de restricción del crecimiento fetal²².

La medición de biomarcadores antiangiogénicos/angiogénicos demostró utilidad para realizar diagnóstico de preeclampsia^{21,22}.

En gestaciones menores de 34 semanas, con cociente sFlt-1/PlGF mayor de 85 pg/mL se diagnosticará Preeclampsia, llamada placentaria¹⁷ debido a la asociación con isquemia placentaria, y resultados fetales adversos (restricción del crecimiento fetal)

En gestaciones mayores de 34 semanas un cociente sFlt-1/PlGF mayor de 110, permite diagnosticar preeclampsia, llamada materna, porque cursa con disfunción vascular materna generalizada, con menores alteraciones placentarias y fetales.

En estas pacientes el embarazo actúa como prueba de estrés, que exacerba una disfunción endotelial preexistente²².

Independientemente del subtipo clínico, el manejo de las embarazadas con preeclampsia, tiene como pilares fundamentales, el tratamiento de la hipertensión (para prevenir complicaciones maternas inmediatas), la prevención de convulsiones (con sulfato de magnesio), y el parto programado con monitorización fetal estrecha⁶.

PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA Y RESULTADOS ADVERSOS MATERNO-FETAL:

La atención en salud de la mujer previo a la concepción, tiene impacto tanto en resultados del embarazo como en su estado de salud futuro.²³

Cambios en el estilo de vida antes y durante el embarazo pueden disminuir riesgos maternos y fetales.

Un Metaanálisis de 44 ensayos aleatorizados constatan beneficios en:

- Intervenciones dietéticas que reducen el aumento de peso materno.
- El ejercicio puede reducir la hipertensión gestacional y riesgo de preeclampsia aproximadamente 30 y 40%, respectivamente.^{24,25} Se recomienda que todas las embarazadas sin contraindicación deben ser físicamente activas.²⁶
- Aspirina a dosis bajas (81 a 150 mg diarios)²⁷, comenzando entre las 12 y 16 semanas de gestación, reduce el riesgo de preeclampsia y resultados adversos en 10% a 20%, en mujeres con mayor riesgo²⁸
- Investigaciones experimentales con pravastatina, son prometedores, pero se necesitan más estudios, debido a preocupaciones relacionadas con la seguridad fetal.
- Evidencia experimental sugiere que la metformina puede reducir probabilidades de hipertensión gestacional y preeclampsia, pero se requieren más estudios.^{29,30}

MEDICIÓN DE LA PA EN EL EMBARAZO

La *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) y la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo recomiendan la auto-medición de la PA, en mujeres con enfermedades crónicas o hipertensión gestacional, particularmente cuando no está controlada.³¹

La PA auto-medida es importante para diagnosticar HTA enmascarada, elevaciones no sostenidas de PA, e hipertensión de bata blanca⁶.

Hipertensión no sostenida

Su prevalencia en gestantes oscila entre 4% y 30%⁶.

Hay metaanálisis que constataron en embarazadas con hipertensión de bata blanca, comparadas con normotensas, un aumento del riesgo de progresar a hipertensión sostenida y a preeclampsia, con resultados fetales adversos.

Variación de PA

Se necesitan conocer estándares de PA saludables, en relación con buenos resultados maternos y perinatales, específicos para cada edad gestacional, lo que puede ayudar en la interpretación clínica de cambios de PA desde niveles previamente establecidos.³³

Hipertensión Secundaria

La mayoría de las mujeres con hipertensión crónica, aproximadamente 90%, tienen hipertensión primaria o esencial. La hipertensión secundaria ocurre en bajo porcentaje y asocia peores resultados maternos y fetales³⁴.

Se debe considerar en pacientes menores a 35 años, con hipertensión grave o resistente, o cuando presenta alteraciones de laboratorio como hipopotasemia, creatinina elevada o albuminuria al principio del embarazo.³⁵

La prevalencia de obesidad ha aumentado en los últimos años, y su consecuencia la apnea obstructiva del sueño (AOS), puede tener relación con la hipertensión. No hay pautas específicas, para el tratamiento de gestantes con AOS, por lo que deben ser manejadas conjuntamente con especialistas en medicina del sueño^{36,37}.

Hipertensión posparto y preeclampsia posparto

No están específicamente incluidos en la clasificación de EHE.

Aproximadamente el 60% de las muertes maternas ocurren dentro del primer año después del parto^{38,39}

La hipertensión postparto tiene una prevalencia cercana al 8%, en mujeres sin hipertensión anteparto y más del 50% en mujeres que presentaron EHE. Se recomienda un seguimiento postparto frecuente, entre 6 a 12 semanas.^{40,41}

La disfunción endotelial múltiple presente en la preeclampsia persiste después del parto⁴² y aumentan el riesgo de hipertensión y complicaciones maternas graves que pueden aparecer en días a meses después del parto (accidente cerebrovascular, convulsiones, cardiomiopatía, resistencia a la insulina y ganancia peso).^{38,39}

La educación de la paciente es una herramienta fundamental para el reconocimiento de síntomas y signos en forma precoz.⁴⁰

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

Hay pruebas sólidas en la población general que demuestran que el tratamiento de la PA con objetivos a niveles más bajos⁴³ reduce el riesgo de ECV.

Los jóvenes hipertensos, que no reciben tratamiento, presentan remodelación vascular y disfunción endotelial temprana, con probables daños orgánicos⁴⁴.

Se requieren nuevos estudios de investigación para determinar si los niveles de PA recomendados para el inicio del tratamiento antihipertensivo en no embarazadas, puede recomendarse durante el embarazo.

La determinación de este umbral de tratamiento, requiere un equilibrio entre prevenir complicaciones maternas y evitar riesgos fetales⁴⁶.

Existe la preocupación de que la reducción de la PA materna pueda comprometer la circulación uteroplacentaria y afectar negativamente el bienestar fetal y por otro lado está la inquietud sobre posibles efectos adversos fetales, por la exposición intrauterina a medicamentos antihipertensivos^{45,46}.

Las diferencias entre Sociedades Científicas, en cuanto al inicio de la terapia antihipertensiva en los EHE demuestran gran confusión.

La ACOG recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo en gestantes con PA sistólica mayor o igual a 160 mmHg o PA diastólica mayor o igual a 105-110 mmHg, con un objetivo de PA de 120- 160/80- 105 mmHg.² y si hay compromiso de órgano blanco, iniciar tratamiento con PA de 140/90.⁶

Sin embargo, la evidencia concluye que el tratamiento de la hipertensión leve-moderada, reduce el riesgo de desarrollar hipertensión grave, no controlada.

A nivel internacional, la mayoría de las Sociedades de Hipertensión respaldan un enfoque más agresivo para el tratamiento antihipertensivo, recomendando el inicio del tratamiento cuando la PA es mayor o igual 140/90 mmHg,^{31,47,48} en forma reiterada, con objetivos terapéuticos de 130/80 mmHg⁶

Objetivos de PA para pacientes embarazadas: datos emergentes, limitaciones y controversias Actuales:

La opinión de que la hipertensión leve a moderada de corta duración durante el embarazo no es perjudicial para la madre, se ve contrastada con varios estudios que evidencian los beneficios del tratamiento de la hipertensión leve a moderada:

1.-Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados⁴⁹ y El estudio CHIPS (*Control of Hypertension en Pregnancy Study*), multicéntrico, demuestran que el grupo de embarazadas con control más estricto de PA (menor o igual a 133/85 mmHg) presentó menos hipertensión severa, que el grupo con control menos estricto.⁵⁰

El grupo con control menos estricto, demostró mayor riesgo de trombocitopenia y niveles elevados de enzimas hepáticas, marcadores de gravedad de enfermedad.

Este estudio consideró que el control estricto pudo haber disminuido el riesgo de parto prematuro⁵¹ y no constató efecto sobre las tasas de preeclampsia.

En un análisis posterior, se observó en embarazadas con control de PA menos estricto, una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, hacia un mayor riesgo de pérdida del embarazo, pequeños para la edad gestacional, bajo peso al nacer, y partos prematuros⁸.

2.-Embarazadas con preeclampsia pueden ser más susceptible a resultados neurológicos graves, como hemorragia intracerebral, en niveles más bajos de PA sistólica (PA 150-170 mmHg) en comparación con mujeres no embarazadas, lo que sugiere la posibilidad de que la reducción de la PA debajo de 150/90 mmHg pueda prevenir estos eventos que no son frecuentes, pero son devastadores.⁵²

3.-El tratamiento de la hipertensión no grave (PA 140-155/90-109 mmHg) permite prolongar el embarazo complicado con preeclampsia sin elementos de gravedad. Las pautas del ACOG recomiendan parto urgente para mujeres con preeclampsia con elementos de severidad, con hipertensión mayor o igual a 160/110 mmHg incontrolable, incluso para embarazos con edad gestacional menor a 34 semanas.^{53,31,54}

4.-Las jóvenes con hipertensión sin otros factores de riesgo, y sin tratamiento, tienen riesgo de ECV a corto plazo.^{54,55}

Esto puede ser relevante entre las mujeres con embarazos múltiples, que pueden pasar varios años de sus vidas ya sea embarazadas o amamantando con hipertensión no controlada⁵⁵.

Las técnicas de fertilidad, pueden facilitar el embarazo en mujeres con condiciones preexistentes que asocian riesgo elevado de ECV, por lo que presentan mayor riesgo de EHE, por tanto, estas gestantes requieren un control y tratamiento más^{56,57} estricto.

Por otro lado, estudios recientes contrastan marcadamente con estudios previos, que sugieren que el tratamiento de la hipertensión no previene la preeclampsia.

Se ha observado que PA menor de 140/90 mmHg durante el embarazo versus niveles más altos, se asocia con tasas más bajas de preeclampsia, incluida la preeclampsia con características graves, y tasas más bajas de parto prematuro.⁵¹

Las gestantes afrodescendientes tienen alto riesgo de resultados adversos relacionados con la hipertensión.⁵⁸ Los estudios demostraron que las pacientes afrodescendientes con hipertensión crónica, que recibieron antihipertensivos antes de las 20 semanas de gestación para alcanzar una PA menor de 140/90 mmHg, asociaron tasas más bajas de preeclampsia superpuesta y parto prematuro antes de las 35 semanas, en comparación con gestantes con PA mayor a 140/90 mmHg.⁵⁹ sin tratamiento.

El Proyecto CHAP (Hipertensión Crónica y Embarazo), está por completarse en los Estados Unidos, compara resultados entre embarazadas con hipertensión crónica

que reciben tratamientos antihipertensivos para mantener la PA menor de 140/90 mmHg con gestantes que no reciben tratamiento hasta que la PA sea mayor o igual a 160/105 mmHg⁵².

Hay razones convincentes para adoptar umbrales más bajos para iniciar tratamiento antihipertensivo, lo que permite un mejor control y evita partos apresurados que conducen a prematuridad y complicaciones relacionadas⁶⁰.

Medicamentos antihipertensivos

El manejo antihipertensivo inicial está ampliamente establecido^{31,61}.

Se recomienda iniciar monoterapia, con labetalol o alfametildopa⁶². Algunos apoyan el uso inicial de nifedipina⁵⁷.

No hay estudios que demuestren superioridad de un fármaco antihipertensivo respecto a otro⁶².

En países donde el labetalol no está disponible, usan β -bloqueantes alternativos, como metoprolol u oxprenolol⁶³. No se recomienda el atenolol, porque se asocia con restricción del crecimiento fetal⁶⁴

En el contexto de hipertensión aguda y grave durante el embarazo, las drogas aceptadas son hidralazina parenteral, labetalol parenteral, y nifedipina oral (de acción intermedia o prolongada)⁶⁵

Los diuréticos, no se usan habitualmente en embarazadas, sin embargo, estudios recientes reconocen que, en la hipertensión crónica sensible a la sal o enfermedad renal crónica, y reducción de la tasa de filtración glomerular, los diuréticos pueden usarse con seguridad, en dosis bajas⁶. En la hipertensión posparto la furosemida se asoció con reducción del 60% de la hipertensión persistente⁶⁶

Los estudios evidencian que la teratogenicidad de la mayoría de los agentes antihipertensivos es débil.^{67,68}

No se han observado efectos adversos en el desarrollo neurológico, en hijos de madres que recibieron metildopa⁶⁹, nifedipino,⁷⁰ o B bloqueantes⁷¹.

Los estudios sugieren que la amlodipina, la clonidina y la tiazida probablemente sean seguros durante el embarazo.^{72,73}

Se deben evitar durante la gestación, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina y los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, especialmente durante el segundo y tercer trimestre, debido a que el bloqueo del sistema renina-angiotensina fetal interfiere con el desarrollo y función renal⁷⁴.

TAMIZAJE POSTPARTO

Sociedades Científicas internacionales, ACOG, AHA, enfatizan la necesidad de una evaluación posparto e intervenciones en el estilo de vida, con control de factores de riesgo cardiovascular para las mujeres con antecedentes de EHE⁶.

Se necesitan estudios para evaluar los beneficios cardiovasculares a largo plazo del inicio de estatinas, aspirina o bloqueadores del sistema renina-angiotensina en estas pacientes.

También son necesarias investigaciones en mujeres en edad reproductiva, que evalúen la eficacia de las intervenciones de prevención de los factores de riesgo que comparten la ECV y los EHE⁶.

ENFOQUE DE EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO

El manejo de EHE requiere intervenciones de un equipo multidisciplinario, de gineco-obstetras, cardiólogos, anestesistas, enfermeras, parteras, entre otros, lo que contribuirá a proporcionar cohesión y seguridad en el cuidado preconcepción, durante la gestación, periparto y posparto⁶.

En las embarazadas que requieren ingreso hospitalario, el uso de puntajes de alerta temprana por parte de enfermería, garantiza una comunicación oportuna entre el equipo de Salud, y contribuye en la reducción de la mortalidad materna⁷⁵.

HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO Y DISPARIDADES RACIALES

Los EHE afectan predominantemente a gestantes afrodescendientes, indias americanas y nativas de Alaska, debido a la mayor prevalencia de factores de riesgo de ECV, y a factores biológicos⁷⁶.

CONCLUSIÓN Y DIRECTRICES FUTURAS

Existe abundante evidencia de que los EHE están asociados a aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares agudas⁷⁷ tanto en el embarazo, como en el posparto, y de riesgo a futuro de ECV materna y demencia vascular. (Esquema 1).

La AHA/ACOG aconseja fomentar una estrecha colaboración entre especialidades como gineco-obstetricia, cardiología y medicina interna, para la identificación y reducción óptima del riesgo cardiovascular en mujeres en edad reproductiva, lo que va a permitir disminuir riesgos durante la gestación, mejorar resultados perinatales y disminuir riesgos de ECV futura⁷⁸.

La evidencia sugiere que el uso de un umbral más bajo para el diagnóstico de hipertensión en el embarazo, utilizando el umbral de la ACC/AHA, (PA mayor de 130/80 mmHg), puede identificar mejor a las gestantes en riesgo de desarrollar complicaciones⁷⁸.

Los estudios señalan que un mejor control de la PA durante la gestación, con inicio de tratamiento en la hipertensión leve-moderada, disminuye el riesgo de hipertensión grave y complicaciones inmediatas, reduce la morbilidad en el puerperio, la hipertensión a largo plazo y ECV futura.^{79,80}, sin afectar negativamente el crecimiento fetal o resultados del neurodesarrollo⁸¹.

Esto es lo suficientemente convincente como para adoptar un cambio en la práctica médica hacia un umbral más bajo para el inicio de tratamiento y un control más estricto de la PA⁸⁰.

Esta conducta es particularmente significativa en comunidades de escasos recursos, con menor experiencia y baja capacidad de respuesta en urgencias y emergencias materno-hipertensivas.^{82,83}

Es importante la implementación de biomarcadores de detección temprana de preeclampsia. Se necesitan mayores estudios sobre terapias que se dirijan a sus mecanismos causales, lo que ayudará a obtener mejores resultados.

Los ensayos clínicos futuros, deben abordar cuestiones sobre la PA óptima, umbrales de tratamiento y evaluar los efectos de diferentes objetivos de PA en la madre y resultados fetales/neonatales⁷⁸, y determinar niveles adecuados de PA en el puerperio, donde la morbilidad materna es significativa.

Es fundamental asegurar que todas las mujeres del mundo reciban una atención óptima antes, durante y después del embarazo, y a lo largo de toda su vida.

Autora:



Dra. Anabela Fernández Milar

Especialista en Medicina Intensiva, cardiología y emergentología
Especialista UNIT en Gestión de la Calidad en Servicios de Salud.
Jefe Responsable de la Unidad Docente Asistencial de Obstetricia Crítica de Sanidad Militar (ASSE-DNSFFAA).
Cardióloga en Obstetricia en los Centros Asistenciales: Asociación Española y CASMU en Montevideo
Intensivista y cardióloga del Instituto de Medicina Altamente Especializada: Cardio Centro.
Responsable y docente de la Materia Optativa: Ginecobstetricia de Alto Riesgo. Un enfoque médico-quirúrgico de la Facultad de Medicina de Montevideo- Uruguay. (UDELAR).
Presidente del Comité de Obstetricia Crítica de la Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva.
Integrante del Comité de Cardiopatía en la Mujer de la Sociedad Uruguaya de Cardiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ananth CV, Duzyj CM, Yadava S, Schwebel M, Tita AT, Joseph KS. Changes in the prevalence of chronic hypertension in pregnancy, United States, 1970 to 2010. *Hypertension*. 2019;74:1089–1095. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968
2. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina EV. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2015;125:124–131. doi: 10.1097/AOG.0000000000000590
3. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, Peloso GM, Natarajan P. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2743–2754. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.052
4. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM, Rich-Edwards JW. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169:224–232. doi: 10.7326/M17-2740
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension*. 2018;71: e140–e144]. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115. doi: 10.1161/HYP.000000000000065
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e26–e50. doi: 10.1097/AOG.0000000000003020
7. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Singer J, Gafni A, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407–17. doi: 10.1056/NEJMoa1404595
8. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, et al. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension*. 2016;68:1153–1159. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862
9. Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA, Dandona L, Gething PW, Hay SI, Kinfu Y, Larson HJ, Liang X, Lim SS, et al. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1775–1812. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2

10. Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O, Weissgerber TL, Milic N, Weaver A, Mielke MM. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2323–2334. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
11. Heida KY, Franx A, van Rijn BB, Eijkemans MJC, Boer JMA, Verschuren MWM, Oudijk MA, Bots ML, van der Schouw YT. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. *Hypertension.* 2015;66:1116–1122. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06005
12. Haug EB, Horn J, Markovitz AR, Fraser A, Vatten LJ, MacdonaldWallis C, Tilling K, Romundstad PR, Rich-Edwards JW, Åsvold BO. Life course trajectories of cardiovascular risk factors in women with and without hypertensive disorders in first pregnancy: the HUNT Study in Norway. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009250. doi: 10.1161/JAHA.118.009250
13. Tooher J, Chiu CL, Yeung K, Lupton SJ, Thornton C, Makris A, O'Loughlin A, Hennessy A, Lind JM. High blood pressure during pregnancy is associated with future cardiovascular disease: an observational cohort study. *BMJ Open.* 2013;3:e002964. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002964
14. Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O, Weissgerber TL, Milic N, Weaver A, Mielke MM. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2323–2334. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
15. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, Peloso GM, Natarajan P. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2743–2754. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.052
22. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM, Rich-Edwards JW. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;169:224–232. doi: 10.7326/M17-2740.
16. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin ML, Gaiser RR, Granger JP, Jeyabalan A, Johnson DD, et al. Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
17. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;180:346–358. doi: 10.1093/aje/kwu145
18. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:125–130. doi: 10.1055/s-2003-38897
19. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *Int J Dev Biol.* 2010;54:281–294. doi: 10.1387/ijdb.082763jb

20. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension*. 2013;62:1046–1054. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892
21. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124:1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
22. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, Charnock-Jones DS, Redman CW. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013;61:932–942. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00250
23. Paauw ND, Luijken K, Franx A, Verhaar MC, Lely AT. Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: towards screening and prevention. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130:239–246. doi: 10.1042/CS20150567
24. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, Roman A, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:921–931. doi: 10.1111/aogs.13151
25. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, Skow RJ, Meah VL, Riske L, Sobierajski F, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52:1367–1375. doi: 10.1136/bjsports-2018-099355
26. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, Davies GA, Poitras V, Gray C, Jaramillo Garcia A, Barrowman N, Adamo KB, Duggan M, et al. No. 367– 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40:1528–1537. doi: 10.1016/j.jogc.2018.07.001
27. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019:CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub2
28. ACOG Committee Opinion No. 743: low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132:e44–e52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708
29. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L, Parry LJ, Senadheera S, Illanes SE, Kaitu'u-Lino TuJ, Tong S. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:356.e1–356.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.019
30. Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21–28. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
31. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in

Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72:24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803

32. Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J, Roberts N, Stevens R, Heneghan C, Rey É, Lo C, Chandiramani M, Taylor RS, et al. How do home and clinic blood pressure readings compare in pregnancy? *Hypertension*. 2018;72:686–694. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10917

33. . Magee LA, Singer J, Lee T, McManus RJ, Lay-Flurrie S, Rey E, Chappell LC, Myers J, Logan AG, von Dadelszen P. Are blood pressure level and variability related to pregnancy outcome? Analysis of control of hypertension in pregnancy study data. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:87–93. doi: 10.1016/j.preghy.2019.12.002

34. Malha L, August P. Secondary hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:53. 35. Corsello SM, Paragliola RM. Evaluation and management of endocrine hypertension during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48:829–842. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.011

36. . Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Nutrition Physical Activity and Obesity. Data, trends and maps. Accessed February 26, 2021. <https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/data-trends-maps/>

37. Dominguez JE, Habib AS, Krystal AD. A review of the associations between obstructive sleep apnea and hypertensive disorders of pregnancy and possible mechanisms of disease. *Sleep Med Rev*. 2018;42:37–46. doi: 10.1016/j.smr.2018.05.004

38. Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122–1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88

39. Davis NL, Smoots AN, Goodman DA. Pregnancy-related deaths: data from 14 U.S. maternal mortality review committees, 2008–2017. Accessed December 2, 2021. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal_mortality/erase-mm/mmr-data-brief.html

40. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, Shahul SS, Thadhani R, Seely EW, Karumanchi SA, et al. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation*. 2015;132:1726–1733. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015721

41. Ditisheim A, Wuerzner G, Ponte B, Vial Y, Irion O, Burnier M, Boulvain M, Pechère-Bertschi A. Prevalence of hypertensive phenotypes after preeclampsia: a prospective cohort study. *Hypertension*. 2018;71:103–109. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09799

42. Janzarik WG, Jacob J, Katagis E, Markfeld-Erol F, Sommerlade L, Wuttke M, Reinhard M. Preeclampsia postpartum: Impairment of cerebral autoregulation and

reversible cerebral hyperperfusion. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:121–126. doi: 10.1016/j.preghy.2019.05.019

43. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939

44. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *Circulation.* 1997;96:308–315. doi: 10.1161/01.cir.96.1.308

45. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension.* 2003;41:1178–1179. doi: 10.1161/01.HYP.0000075790.33892.AE

46. Allen SE, Tita A, Anderson S, Biggio JR, Harper DLM. Is use of multiple antihypertensive agents to achieve blood pressure control associated with adverse pregnancy outcomes? *J Perinatol.* 2017;37:340–344. doi: 10.1038/jp.2016.247

47. WHO Recommendations: Drug Treatment for Severe Hypertension in Pregnancy. World Health Organization; 2018.

48. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:416–441. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30588-0

49. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.

50. Easterling TR. Post Control of Hypertension in Pregnancy Study (CHIPS). *Hypertension.* 2016;68:36–38.

51. Minhas R, Young D, Naseem R, Mueller A, Chinthala S, Perdigao JL, Yeo KJ, Chan SL, Tung A, White JB, et al. Association of antepartum blood pressure levels and angiogenic profile among women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:110–114. doi: 10.1016/j.preghy.2018.09.003

52. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494–500. doi: 10.1056/NEJM199602223340803

53. ACOG Practice Bulletin No. 222: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135:1492–1495. doi: 10.1097/AOG.0000000000003892

54. Fisher SC, Kim SY, Sharma AJ, Rochat R, Morrow B. Is obesity still increasing among pregnant women? Prepregnancy obesity trends in 20 states, 2003–2009. *Prev Med.* 2013;56:372–378. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.02.015.

55. Crude birth rates, fertility rates, and birth rates, by age, race, and Hispanic origin of mother: United States, selected years 1950–2017. Accessed December 2, 2021. https://www.cdc.gov/nchs/hus/contents2018.htm#Table_001
56. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, BlomströmLundqvist C, Cífková R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, et al; European Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340
57. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, Paech M, Said JM. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55:e1–e29. doi: 10.1111/ajo.12399
58. Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, Hills E, Soim A, Zhu M, Shcherbatykh IY, Samelson R, Bell E, Zdeb M, et al. Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study. *Am J Public Health*. 2007;97:163–170. doi: 10.2105/AJPH.2005.068577.
59. Heimberger S, Perdigao JL, Mueller A, Shahul S, Naseem H, Minhas R, Chintala S, Rana S. Effect of blood pressure control in early pregnancy and clinical outcomes in African American women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2020;20:102–107. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.008
60. MFM Publications Committee. SMFM statement: benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:3–4. doi: 10.1016/j.ajog.2015.04.013
61. . National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management: NICE guideline [NG133]. Accessed July 29, 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#management-of-chronic-hypertension-in-pregnancy>
62. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, BlomströmLundqvist C, Cífková R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, et al; European Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340
63. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4
64. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:525–537. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.016

65. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD001449. doi: 10.1002/14651858.CD001449.pub3
66. Janzarik WG, Jacob J, Katagis E, Markfeld-Erol F, Sommerlade L, Wuttke M, Reinhard M. Preeclampsia postpartum: Impairment of cerebral autoregulation and reversible cerebral hyperperfusion. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:121–126. doi: 10.1016/j.preghy.2019.05.019 132. Lopes Perdigao J, Lewey J, Hirshberg A, Koelper N.
67. . Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Oberg AS, Franklin JM, Mogun H, Hernandez-Diaz S. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:337.e1–337.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.031
68. van Gelder MM, Van Bennekom CM, Louik C, Werler MM, Roeleveld N, Mitchell AA. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG.* 2015;122:1002–1009. doi: 10.1111/1471-0528.1313
69. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet.* 1982;1:647–649. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92202-4
70. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *BJOG.* 2000;107:792–794. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13342.x
71. Reynolds B, Butters L, Evans J, Adams T, Rubin PC. First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child.* 1984;59:1061–1063. doi: 10.1136/adc.59.11.1061
72. . Mito A, Murashima A, Wada Y, Miyasato-Isoda M, Kamiya CA, Waguri M, Yoshimatsu J, Yakuwa N, Watanabe O, Suzuki T, et al. Safety of amlodipine in early pregnancy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012093. doi: 10.1161/JAHA.119.012093
73. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine hydrochloride: a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1985;66:634–638.
74. Buawangpong N, Teekachunhatean S, Koonrunsesomboon N. Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8:e00644. doi: 10.1002/prp2.644
75. . Gareau S, Lòpez-De Fede A, Loudermilk BL, Cummings TH, Hardin JW, Picklesimer AH, Crouch E, Covington-Kolb S. Group prenatal care results in Medicaid savings with better outcomes: a propensity score analysis of CenteringPregnancy

participation in South Carolina. *Matern Child Health J.* 2016;20:1384–1393. doi: 10.1007/s10995-016-1935-y

76. Peteresen EE, Davis NL, Goodman D, Cox S, Syverson C, Seed K, Shapiro-Mendoza C, Callaghan WM, Barfield W. Racial/ethnic disparities in pregnancy related deaths, United States, 2007-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:762–765. doi: 10.15585/mmwr.mm6835a3

77. Murray Horwitz ME, Rodriguez MI, Dissanayake M, Carmichael SL, Snowden JM. Postpartum health risks among women with hypertensive disorders of pregnancy, California 2008–2012. *J Hyperten.* 2021;39:1009– 1017. doi: 10.1097/HJH.0000000000002711

78. Bello NA, Zhou H, Cheetham TC, Miller E, Getahun DT, Fassett MJ, Reynolds K. Prevalence of hypertension among pregnant women when using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines and association with maternal and fetal outcomes. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e213808. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3808

79. , Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-Eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753

80. Andolf E, Bladh M, Möller L, Sydsjö G. Prior placental bed disorders and later dementia: a retrospective Swedish register-based cohort study. *BJOG.* 2020;127:1090–1099. doi: 10.1111/1471-0528.16201

81. Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, Cormican S, Judge C, Evans M, Kublickas M, Perry IJ, Stenvinkel P, Khashan AS. Adverse pregnancy outcomes and long-term maternal kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e1920964. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20964

82. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina EV. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2015;125:124–131. doi: 10.1097/AOG.0000000000000590

83. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol.* 2017;130:366– 373. doi: 10.1097/AOG.0000000000002114