

SIMPOSIO REDEFINICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

SIMPOSIUM REDEFINITION OF HIGH BLOOD PRESSURE

1. Unidad de Investigación CARDIOGOLF
2. Centro Nacional de Telemedicina, EsSalud, Perú
3. Clínica AUNA Delgado, Lima, Perú
 - a Médico Cardiólogo, Académico Asociado de la Academia Nacional de Medicina, Presidente del Capítulo Peruano del Colegio Panamericano del Endotelio, Miembro del Comité Institucional de Investigaciones del Comité Ejecutivo de la Sociedad Latino Americana de Hipertensión Arterial, Miembro del Colegio Americano de Cardiología (ACC), Fellow Sociedad Europea de Cardiología (ESC), Director Fundador de la Unidad de Investigación CARDIOGOLF
 - b Médico Internista
 - c Médico Cardiólogo
 - d Médico General

Conflictos de interés: No existen en el presente artículo

Financiamiento: Autofinanciado

Recibido: 20 marzo 2018

Aprobado: 31 marzo 2018

Correspondencia:

Dr. Edmundo Alegría Valdivia

✉ erav15@hotmail.com

Citar como: Bryce Moncloa A, Alegría Valdivia E, Valenzuela Rodríguez G, Larrauri Vigna CA, Urquiaga Calderón J, San Martín San Martín MG. Hipertensión en el embarazo. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(2):191-196. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2077>

Hipertensión en el embarazo Hypertension in pregnancy

Alfonso Bryce Moncloa^{1,a}, Edmundo Alegría Valdivia^{1,2,b}, Germán Valenzuela Rodríguez^{1,c}, César Antonio Larrauri Vigna^{1,c}, Juan Urquiaga Calderón^{1,c}, Mauricio G. San Martín San Martín^d

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2077>

RESUMEN

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo son complicaciones muy frecuentes consideradas causa importante de morbilidad y mortalidad materna y/o fetal. Sobre el manejo de la hipertensión durante la gestación, las diversas guías actuales coinciden en tratar la presión arterial si es $\geq 160/105-110$ mmHg por el elevado riesgo de accidente cerebrovascular (*stroke*) asociado, y en normalizar la presión a $< 140/90$ si hay compromiso de órgano blanco. Sobre el tratamiento de la hipertensión leve-moderada, la evidencia concluye que reduce el riesgo de desarrollar hipertensión no controlada, pero no previene la preeclampsia. En lo que se refiere a la elección de un fármaco, entre los agentes recomendados, ningún agente específico es la primera opción porque no hay datos que apoyen uno sobre otro.

Palabras clave. Hipertensión arterial, Tratamiento; Embarazo; Preeclampsia.

ABSTRACT

Hypertensive disorders during pregnancy are frequent complications considered an important cause of maternal and/or fetal morbidity and mortality. The various current guidelines on the management of hypertension during pregnancy agree to treat patients with blood pressure $\geq 160/105-110$ mmHg due to a high risk of stroke, and to normalize the blood pressure to $< 140/90$ if there is end-organ damage. The evidence concludes that treatment of low to moderate hypertension reduces the risk to develop uncontrolled hypertension, but does not prevent preeclampsia. Regarding the choice of drug, none of the recommended agents is considered a first option because no data support either of them.

Keywords: Hypertension, Treatment; Pregnancy; Preeclampsia.



INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos (hipertensión) durante el embarazo son problemas muy frecuentes que llegan a complicar 10 a 15% de los embarazos⁽¹⁾ y constituyen un importante problema de salud pública, siendo considerados la primera causa de muerte materna en los países desarrollados y la tercera causa de muerte materna en los países en vías de desarrollo⁽²⁾. Son además causa importante de morbilidad y mortalidad fetal y neonatal.

La hipertensión en el embarazo (HE), además de producir daño materno y fetal, también puede suponer el inicio de alteraciones vasculares y metabólicas futuras, implicando así que el riesgo relativo de padecer hipertensión crónica tras la HE es entre 2,3 y 11,0 veces mayor. Las mujeres con historia previa de preeclampsia/eclampsia tienen doble riesgo de accidentes cerebrovasculares y mayor frecuencia de arritmias y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Asimismo, se observa un riesgo 10 veces mayor de enfermedad renal terminal a largo plazo⁽³⁾.

CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Existen varias clasificaciones a nivel internacional para los trastornos hipertensivos durante el embarazo⁽⁴⁻⁶⁾. Para esta revisión utilizaremos la del *National Heart, Lung and Blood Institute* (2000)⁽⁴⁾, que distingue las siguientes:

- Hipertensión gestacional: hipertensión (HTA) que aparece después de las 20 semanas de gestación, sin proteinuria, con retorno a la normalidad, en el parto.
- Preeclampsia: hipertensión gestacional asociada a una proteinuria superior a 0,3 g/24 h.
- Hipertensión crónica: hipertensión preexistente al embarazo o diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación, que persiste hasta 12 semanas después del parto.
- Preeclampsia sobreañadida: aparición de una proteinuria superior a 0,3 g/24 h en un contexto de hipertensión crónica.

Un estudio francés refiere que 1% de las mujeres presentaba una HTA crónica, 4,9% una HTA gravídica y 2,1% una preeclampsia⁽⁷⁾. Si bien las

incidencias en diversos estudios pueden variar, se estima que a incidencia de la HTA gravídica estaría entre 5 y 9%⁽⁸⁾, la de preeclampsia entre 2 y 8%⁽⁹⁻¹¹⁾ y la HTA crónica entre 1 y 5%, con riesgo de preeclampsia sobreañadida entre 17 y 25%^(12,13).

Fisiopatología

Si bien la fisiopatología de la HTA durante la gestación aún está en estudio, se acepta que uno de los puntos centrales es la disfunción placentaria⁽¹⁴⁾ que tendría su origen en un defecto de invasión y remodelación de las arterias espirales maternas, con reducción de la perfusión uteroplacentaria^(15,16) e isquemia placentaria, de la cual se generan cambios que se esquematizan en la figura 1.

MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN DURANTE LA GESTACIÓN Y OTRAS CONSIDERACIONES

En el manejo de la hipertensión durante la gestación, lo primero a tener en cuenta debería ser la consejería preconcepcional para discutir los riesgos asociados a la hipertensión durante la gestación. Luego, ya en el primer control de la gestante, se deberá hacer el tamizaje respectivo y de corroborarse el diagnóstico de HTA, se hará un seguimiento cercano a la gestante que tendrá como objetivo prevenir y/o evitar el desarrollo de preeclampsia, HTA severa y/o complicaciones maternas y/o fetales^(6,18,19). Durante el seguimiento se le deberán realizar controles dirigidos a identificar complicaciones maternas y fetales (dichos exámenes se detallan en la tabla 1) y descartar la posibilidad de HTA secundaria,

FIGURA 1. FISIOPATOLOGÍA DE LA HTA EN LA GESTACIÓN (TOMADO DE N. SANANES Y COL.⁽¹⁷⁾). HTA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL; VEGF: FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR; PLGF: FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO; sFLT1: TIROSINOCINASA SOLUBLE PARECIDA A FMS 1; HELLP: HEMÓLISIS, ELEVACIÓN DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS Y RECIENTO DE PLAQUETAS BAJO; CID: COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA.

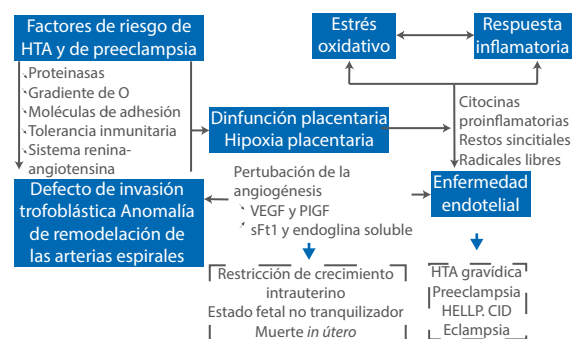




TABLA 1. ESTUDIO FETOMATerno EN CASO DE HIPERTENSIÓN EN LA GESTACIÓN.

Estudio materno	Estudio fetal
Control PA varias veces al día	Movimientos fetales percibidos por la madre
Diuresis de 24 horas	
Control de los ROT	Ecografía
Estudio biológico	Biometría (DBP, PC, PAb, fémur)
Proteinuria de 24 horas (N < 0,3 g/24 h)	Doppler umbilical+++, cerebral, uterino y Doppler del conducto venoso
Uricemia (N < 360 mmol/L)	Índice de Manning (RCF, movimientos respiratorios, movimientos fetales, tono, cantidad de líquido amniótico)
Creatininemia (N = 40–60 umol/L)	Registros cardiocográficos
Transaminasas, LDH	Análisis informatizado del RCF
Hemograma-plaquetas	
Estudio de la coagulación: TP, TTPA, fibrinógeno	
Ionograma sanguíneo y urinario	
Estudio preoperatorio (Gr-Rh, BAI)	

PA: tensión arterial; ROT: reflejos osteotendinosos; LDH: lactatodeshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; Gr: grupo sanguíneo; Rh: factor Rhesus; BAI: búsqueda de aglutininas irregulares; DBP: diámetro biparietal; PC: perímetro craneal; PAb: perímetro abdominal; RCF: ritmo cardíaco fetal.

la cual es más probable en gestantes jóvenes (el enfoque de estudio de HTA secundaria se precisa en la figura 2).

El manejo de la gestante, si bien deberá comprender diversas medidas como las detalladas en la tabla 2, se centrará principalmente en el manejo de la HTA, para lo cual se debería tener en cuenta diversos aspectos como:

*El umbral o nivel para iniciar tratamiento con agentes antihipertensivos:

Las guías de diversas sociedades de medicina obstétrica coinciden en tratar la presión arterial si esta es $\geq 160/105-110$ mmHg por el elevado riesgo de accidente cerebrovascular (*stroke*) asociado^(20,21); y también concuerdan en normalizar la presión a $< 140/90$ si hay compromiso severo de órgano. Pero, continúa la incertidumbre sobre el inicio de tratamiento en la hipertensión leve-moderada. Sobre este aspecto, una revisión Cochrane concluyó que el tratar la hipertensión leve-moderada reducía a la mitad el riesgo de desarrollar hipertensión no controlada, pero no prevenía la preeclampsia⁽²²⁾.

El estudio CHIPS (*Control of Hypertension in Pregnancy Study*), un gran estudio aleatorizado controlado multicéntrico, encontró que el grupo con control más estricto de PA (presión diastólica < 85 mmHg) presentó menos HTA severa que el grupo con control menos estricto (PD < 100), lo cual guarda correlación con lo hallado en la revisión Cochrane antes mencionada.

En la Guía de la ACC/AHA del 2017 se refiere que existen 3 revisiones en la base de datos Cochrane sobre el tratamiento de la hipertensión leve a moderada durante embarazo^(22,26,27); el tratamiento de dicha categoría de hipertensión reduce el riesgo de progresión a hipertensión severa en 50% en comparación con el placebo;

FIGURA 2. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN SECUNDARIA EN EL EMBARAZO.

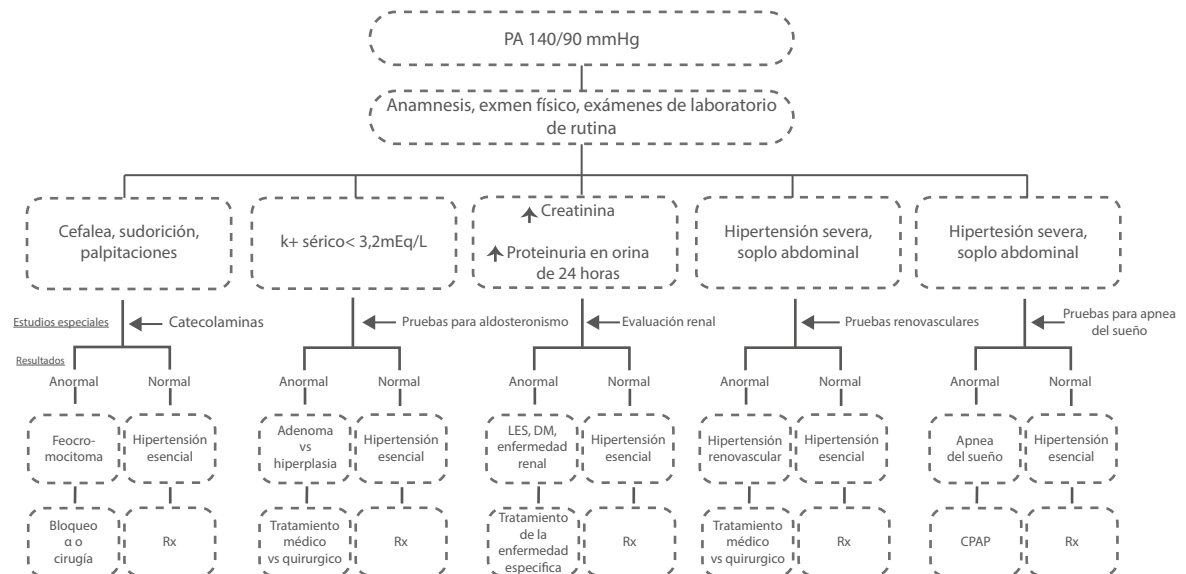




TABLA 2. MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO.

Despistaje
<ul style="list-style-type: none"> Las mujeres deberán someterse a controles de presión arterial y análisis de orina mensualmente hasta las 30 semanas de gestación, quincenal a partir de las 30 semanas de gestación y semanalmente desde las 36 semanas de gestación. Si se encuentra hipertensión y/o proteinuria, enviar a centro de referencia.
Evaluación materna
<ul style="list-style-type: none"> Repetir (al menos 4 horas después) la medición de la presión arterial. Realizar la medición cuantitativa de proteínas en la orina (Preeclampsia: 0,3 g de proteínas en orina de 24 horas). Exámenes auxiliares básicos: recuento de plaquetas, ácido úrico y pruebas de función hepática (transaminasas, tiempo de protrombina). Perfil de coagulación si la función hepática está alterada.
Terapia antihipertensiva
<ul style="list-style-type: none"> Considerar la posibilidad de internar, realizar monitoreo cercano y tratar si la presión arterial está persistentemente por encima de 160/100 mmHg.
Terapia anticonvulsivante
<ul style="list-style-type: none"> Si se producen convulsiones, usar sulfato de magnesio, por vía intravenosa o Intramuscular. En casos de preeclampsia severa, considere profilaxis con sulfato de magnesio.
Manejo fetal
<ul style="list-style-type: none"> Administrar corticoesteroides profilácticos si la duración de la gestación es menor de 34 semanas de gestación. Realizar una evaluación del peso fetal por ultrasonido en la consulta inicial y repetir quincenalmente. Realizar evaluación con ecografía Doppler de la velocidad del flujo sanguíneo umbilical si hay evidencia de restricción de crecimiento. Cardiotocografía regular. Ultrasonografía al menos dos veces por semana para evaluar el volumen del líquido amniótico. Enfoque multidisciplinario con respecto a la fecha y el modo de parto.
Cuidado posparto
<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento continuo de la madre por parte de profesionales experimentados. Si está en tratamiento con magnesio, continúe durante al menos 24 horas después del parto hasta que esté estable. Un cuidadoso balance de fluidos y el uso temprano de diuréticos si se sospecha edema pulmonar secundario a sobrecarga de líquidos. Evitar el cese repentino de agentes antihipertensivos inmediatamente después del parto.
Seguimiento
<p>Seguimiento a largo plazo para asegurarse de que la presión arterial baje (dentro de las 6 semanas posteriores al parto) y derivación adecuada si no es así.</p> <p>Discutir sobre la enfermedad y la importancia para el futuro.</p> <p>Recomendar consejería preconcepcional para futuros embarazos</p>

pero no se ha demostrado que prevenga la preeclampsia, el parto prematuro u otras complicaciones del producto. Una revisión de 2 ensayos pequeños no mostró mejores resultados con tratamiento más intensivo de la PA a un objetivo de < 130/80 mmHg⁽²⁶⁾. En concordancia con los resultados de las revisiones Cochrane, un gran ensayo clínico aleatorizado multinacional de tratamiento de hipertensión leve a moderada en mujeres embarazadas también informó que el

tratamiento previno la progresión a la hipertensión severa, pero no se vieron afectados otros resultados maternos y/o fetales⁽²⁸⁾.

Los umbrales para el inicio de tratamiento y niveles de presión a lograr establecidos por diversas instituciones internacionales se precisa en la tabla 3.

*agente antihipertensivo a usar:

Otro tema al que se ha buscado respuesta es la elección del agente antihipertensivo de mayor eficacia, pero a la fecha la evidencia disponible no ha demostrado que una droga sea superior a otra en su eficacia para prevenir complicaciones como el accidente cerebrovascular (*stroke*)⁽²³⁾. El análisis secundario de los resultados del estudio CHIPS no permitió concluir en la elección de metildopa o labetalol, aunque haya habido un poco de menos complicaciones maternas y perinatales con la metildopa, efecto que aparentemente era especialmente beneficioso en mujeres con hipertensión preexistente^(24,25).

Respecto a este tema, en la Guía de la ACC/AHA del 2017 se refiere que, entre los agentes recomendados, ningún agente específico es la primera opción porque no hay datos que apoyen uno sobre otro. En una revisión del tratamiento

TABLA 3. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA.

	Cuándo comenzar el tratamiento	Objetivos de tratamiento
ACOG	≥ 160/105 para HTA crónica O 160/110 para HTA gestacional o preeclampsia	120-160 / 80-105 para HTA crónica
SOGC	≥ 160/110 en HTA grave o HTA no grave con condiciones comórbidas*	130-155 / 80-105 para HTA no severa sin comorbilidades o 140 / 90 HTA no grave con comorbilidades*
NICE	> 150/100 para HTA crónica no complicada / HTA gestacional/ preeclampsia o > 140/90 en caso de daño del órgano blanco secundario a HTA crónica	< 150/100, pero diastólica > 80 para HTA crónica O < 150 / 80-100, para la HTA gestacional y preeclampsia
ISSHP	160-170/110 para preeclampsia	Ninguna recomendación

Condiciones comórbidas/comorbilidades*: diabetes mellitus tipo 1 o 2 pre-gestacional o enfermedad renal

ACOG: Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología; HTN: hipertensión; SOGC: Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá; NICE: Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidado; ISSHP: Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el embarazo.



TABLA 4. MANEJO ANTIHIPERTENSIVO EN HIPERTENSIÓN GESTACIONAL Y PREECLAMPSIA.

Droga, dosis y ruta	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Contraindicación y precaución
Metildopa Solo vía oral 250 mg a 3 g (3 v/día)	Central - actúa como un falso neurotransmisor a la norepinefrina	Hipotensión postural, sedación, depresión, bradicardia, dolor de cabeza, anemia hemolítica autoinmune	Depresión Enfermedad hepática Feocromocitoma Evitar en lactancia
Labetalol Vía oral 200 a 1 600 mg (3 v/día) Vía IV Infusión, bolo lento de 50 mg seguido por 20 a 160 mg/hora	Antagonista de receptor α y β con acciones α 1 específico (vasodilatación periférica) y β no específica (previene la taquicardia refleja). La relación de efectos de bloqueo α : β depende de la ruta de administración I: 3 para oral y I: 7 para IV	Bradicardia, broncoespasmo, trastornos gastrointestinales, fatiga	Asma Feocromocitoma Enfermedad cardíaca conocida
Nifedipino Solo vía oral 20 a 90 mg (3 v/día) Evitar la vía sublingual	Antagonista de canales de calcio. Bloquea la entrada de iones de calcio a través de los canales de tipo L	Dolor de cabeza, enrojecimiento, mareos, taquicardia, rash, alteraciones visuales	Estenosis aórtica Enfermedad hepática
Hidralazina Vía IV Bolo lento de 5 mg seguido por infusión de 5 mg/hora	Activación de guanilato ciclasa y aumento en el GMP cíclico intracelular conduce a la disminución del calcio intracelular causando vasodilatación	Taquicardia, palpitaciones, enrojecimiento, retención de líquidos, cefalea, mareos, neuropatía periférica, síndrome parecido a lupus	Taquicardia severa
α -bloqueadores Prazosin	Bloqueador α 1 altamente selectivo	Hipotensión postural severa, síncope, cefalea, vértigo	No hay evidencia de teratogenicidad. Utilizar solo cuando los beneficios superan el riesgo
Sulfato de magnesio Vía IV 4 g en bolo durante 10 minutos seguido de infusión 1 g/hora durante 24 horas o 0,5 g / hora en caso de oliguria o toxicidad Además de 2 g en bolo para convulsiones recurrentes	Antagonista del calcio en los canales de calcio y sitios intracelulares reduciendo el vasoespasmo sistémico y cerebral. Antagonista del receptor N-metil D-aspartato que media la acción anticonvulsiva. Aumento de la producción de prostaciclina endotelial, que puede ayudar a restaurar el desequilibrio de tromboxano y prostaciclina	Rango terapéutico 2 a 4 mmol/litro Somnolencia, enrojecimiento Toxicidad > 5 mmol/litro Pérdida de reflejos tendinosos profundos debilidad, sedación, visión borrosa Depresión respiratoria > 7 mmol/litro Paro cardiorrespiratorio > 10 mmol/litro	Evite usar junto con nifedipino En el caso de paro cardiorrespiratorio, detener la infusión, comenzar resucitación cardiopulmonar-RCP y dar 10 mL de gluconato de calcio al 10%

para la hipertensión severa asociada al embarazo no se encontró evidencias suficientes para recomendar agentes específicos; mas bien, la experiencia clínica fue recomendada en esta situación⁽²⁹⁾. En esta guía se sugiere que los beta bloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio (BCC) parecen superiores a la alfa metildopa en la prevención de preeclampsia⁽²²⁾.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) no están aprobados para su uso durante el embarazo, ya que son fetotóxicos en el segundo y tercer trimestre del embarazo⁽³⁰⁻³²⁾.

En la tabla 4 se presenta los agentes antihipertensivos a usarse en la HTA en la gestación, su mecanismo de acción, efectos adversos y precauciones.

CONCLUSIONES

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo son complicaciones muy frecuentes y causa importante de morbilidad y mortalidad materna y/o fetal.

No existe duda en las diversas guías actuales en tratar la presión arterial si esta es $\geq 160/105-110$



mmHg por el elevado riesgo de accidente cardiovascular (*stroke*) asociado, y normalizar la presión a < 140/90 si hay compromiso severo de órgano.

Sobre el tratamiento de la hipertensión leve-moderada, la evidencia concluye que reduce el riesgo de desarrollar hipertensión no controlada, pero no previene la preeclampsia.

No se ha demostrado mejores resultados con tratamiento más intensivo de la PA a un objetivo de <130/80 mmHg (cifra objetivo para las mujeres no gestantes según la Guía de la ACC/AHA del 2017).

En lo que se refiere a la elección, entre los agentes recomendados ningún agente específico es la primera opción, porque no hay datos que apoyen uno sobre otro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H; HYPITAT study group. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60736-4.
2. Gómez Sosa E. Trastornos hipertensivos durante el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2000;26(2):99-114.
3. Alvarez-Alvarez B, Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, García-Donaire JA. Trastornos hipertensivos en el embarazo: repercusión a largo plazo en la salud cardiovascular de la mujer. *Hipertensión*. 2017;34:85-92
4. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
5. Berkane N. Définitions et conséquences des hypertensions artérielles de la grossesse. En: Pottecher T, Luton D, editores. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie*. Paris: Elsevier-Masson SAS; 2009:10p.
6. Siddiqi U, Plaat F. The treatment of hypertension in pregnancy. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2017;18:106-9.
7. Blondel B, Kermarrec M. Enquête périnatale 2010. 2011. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naiissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf.
8. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev*. 1997;19:218-32.
9. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1299-306. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a45b25.
10. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21:521-6.
11. Savitz DA, Danilack VA, Engel SM, Elston B, Lipkind HS. Descriptive epidemiology of chronic hypertension, gestational hypertension, and preeclampsia in New York state, 1995-2004. *Matern Child Health J*. 2014;18:829-38. doi: 10.1007/s10995-013-1307-9.
12. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002;100:369-77.
13. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:410-6.
14. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376:631-44. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
15. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:669-74.
16. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:1049-59.
17. Sananes N, Gaudineau A, Akladios C, Lecointre L, Langer B. Hipertensión arterial y embarazo. *EMC - Ginecología-Obstetricia*. 2016;52(2):1-15.
18. Podymow T, August P. New evidence in the management of chronic hypertension in pregnancy. *Sem Nephrol*. 2017;37:398-403. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.012.
19. McCarthy F, Kenny LC. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2015;25: 229-35.
20. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1102-13. doi: 10.2215/CJN.12081115.
21. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*. 2005;105:246-54.
22. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD002252.
23. Kattah AG, Garovic VD. The management of hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20:229-39. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.014.
24. Magee LA; CHIPS Study Group, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, et al. Do labetalol and methyl dopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG*. 2016;123:1143-51. doi: 10.1111/1471-0528.13569.
25. Magee LA; CHIPS Study Group, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, et al. Control of hypertension in pregnancy study randomized controlled trial-are the results dependent on the choice of labetalol or methyl-dopa? *BJOG*. 2016;123:1135-41. doi: 10.1111/1471-0528.13568.
26. Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006907.
27. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD002863.
28. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407-17. doi: 10.1056/NEJMoa1404595.
29. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD001449.
30. Pucci M, Sarween N, Knox E, Lipkin G, Martin U. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8:221-31. doi: 10.1586/17512433.2015.1005074.
31. Moretti ME, Caprara D, Drehuta I, Yeung E, Cheung S, Federico L, Koren G. The fetal safety of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:658310. doi: 10.1155/2012/658310
32. Shimada C, Akaishi R, Cho K, Morikawa M, Kaneshi Y, Yamada T, Minakami H. Outcomes of 83 fetuses exposed to angiotensin receptor blockers during thesecond or third trimesters: a literature review. *Hypertens Res*. 2015;38:308-13. doi: 10.1038/hr.2015.12.