

Hipertensión arterial y embarazo

R. Marín Iranzo¹, M. Gorostidi Pérez², R. Álvarez-Navascués²

¹ Unidad de Nefrología e Hipertensión. Centro Médico de Asturias. Oviedo

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

NefroPlus 2011;4(2):21-30

doi:10.3265/NefroPlus.pre2011.Jun.10997

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) complica el 10% de las gestaciones y es una causa importante de morbimortalidad materna y fetal. La preeclampsia es una forma de HTA inducida por el embarazo, con etiopatogenia relacionada con la síntesis incrementada de proteínas antiangiogénicas y con expresividad clínica variable, que puede traducirse simplemente en HTA ligera y proteinuria, o alcanzar cuadros muy graves con trombopenia, anemia hemolítica, disfunción hepática, edema pulmonar y convulsiones (eclampsia). Muchos casos de HTA inducida por el embarazo cursan sin proteinuria y reciben el nombre de HTA gestacional. La HTA crónica es casi siempre de origen esencial, se asocia con mayor morbilidad fetal y puede complicarse con preeclampsia.

El tratamiento de este tipo de HTA viene limitado por la tolerancia fetal a los agentes antihipertensivos. Las indicaciones sobre su uso sólo están bien reconocidas en los casos de HTA grave. La alfametildopa sigue siendo el fármaco de elección. Hoy día se admite que la HTA en el embarazo constituye un marcador precoz de HTA esencial y, también, de enfermedad cardiovascular y renal futura.

Palabras clave: Preeclampsia. Hipertensión en el embarazo. Hipertensión gestacional. Tratamiento.

CRITERIOS DE LA REVISIÓN: Las fuentes de información se han obtenido fundamentalmente de PubMed y para su selección se han utilizado los términos «Hipertensión y embarazo» y «Preeclampsia». Se han cruzado con las palabras «definición», «epidemiología», «patogenia», «cuidados prenatales», «tratamiento», «prevención» y «pronóstico remoto». La selección ha incluido fundamentalmente las publicaciones (en idiomas inglés y español) de los últimos 10 años.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es la complicación médica más frecuente durante el embarazo. Se presenta en el 8-10% de todas las gestaciones y es la principal causa de mortalidad materna en el mundo^{1,2}. La importancia de su estudio reside en que, por un lado, una atención médica prenatal adecuada puede prevenir o atenuar las alteraciones hipertensivas de la gestación y, por otro, que la HTA en el embarazo es un marcador precoz de HTA esencial y de enfermedad cardiovascular y renal futuras. Su incidencia está aumentando en los últimos años, probablemente en relación con un incremento en la prevalencia de factores predisponentes como la HTA esencial, la diabetes, la obesidad y, en los países desarrollados, el aumento de la edad en las primigestas^{3,4}.

En la práctica clínica, el seguimiento de la mujer hipertensa gestante corre a cargo del médico de obstetricia. Sin embargo, en muchos países participan también médicos expertos en medicina materno-fetal que suelen ser internistas o nefrólogos. En España tradicionalmente dicho cuidado ha recaído en los nefrólogos porque el riñón es un órgano diana de la enfermedad. Además de la HTA, en muchos casos aparece proteinuria y los cuadros graves pueden asociarse con fracaso renal agudo. El médico especialista o de familia debe reconocer los riesgos que debe asumir una mujer con HTA crónica (esencial o secundaria) que desea quedarse embarazada. Asimismo, una adecuada valoración del riesgo cardiovascular de mujeres posmenopáusicas debe incluir en la anamnesis la posible presencia de HTA en los embarazos^{5,6}.

DEFINICIONES. CLASIFICACIÓN

La definición de HTA más aceptada es la misma que la admitida fuera de la gestación: presión arterial sistólica

Correspondencia: Rafael Marín Iranzo
Unidad de Nefrología e Hipertensión.
Centro Médico de Asturias. 33193. Oviedo.
rmarini@sefnefro.org

(PAS) mayor de 140 mmHg y/o PA diastólica (PAD) mayor de 90 mmHg en dos o más ocasiones consecutivas y separadas por un período de cuatro-seis horas. La HTA durante la gestación se considera grave si la PAS es mayor de 160-170 mmHg y/o la PAD es mayor de 110 mmHg.

Los procesos hipertensivos del embarazo se clasifican en: 1) preeclampsia-eclampsia; 2) HTA gestacional; 3) HTA crónica, y 4) preeclampsia-eclampsia añadida a HTA crónica (tabla 1)^{3,7,8}. La propuesta clasificatoria de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo y la de grupos australianos acepta que el término preeclampsia (PCP) debe incluir también a los casos con HTA que presentan de forma asociada alteraciones hepáticas, neurológicas o de la coagulación, aunque no esté presente la proteinuria^{9,10}.

PREECLAMPSIA. ASPECTOS CLÍNICOS

La PCP es un proceso hipertensivo específico del embarazo (2-8% de los casos) que tiene formas de presentación clínica heterogéneas^{11,12}. Al menos habría dos tipos: una PCP que aparece en embarazos a término (\geq semana 37), que es la más frecuente y que tiende a ser de intensidad ligera. Otra, la PCP precoz (\leq semana 34), que corresponde a los casos más graves y que puede asociarse con alteraciones sistémicas (hepáticas, de la coagulación, del cerebro y del pulmón). Son síntomas premonitorios la cefalea intensa, las alteraciones visuales, los vómitos y el dolor epigástrico. En un 10-20% de los casos aparece el síndrome *HELLP*, que cursa con hemólisis, aumento de las transaminasas y plaquetopenia. Puede complicarse con fracaso renal agudo (en el 10-30% de los casos), *abruptio placentae* y edema pulmonar. Un estu-

dio prospectivo muy reciente desarrolla un modelo capaz de predecir los casos más graves con una antelación de dos-siete días. Incluye seis variables: edad gestacional, cifras de creatinina, plaquetas, transaminasas (TGO), pO_2 y presencia de disnea o dolor torácico¹³.

El principal factor predisponente para su aparición es la nuliparidad. Otros factores importantes se describen en la tabla 2^{3,6,11}. Algunos tienen relación con la propia gestación, pero la mayoría, al menos en los países desarrollados, son los mismos que los descritos en la enfermedad cardiovascular. La salvedad es el tabaco, que parece prevenir el riesgo de PCP⁴.

La PCP se asocia con retraso en el crecimiento fetal, prematuridad e incremento de la mortalidad perinatal, y su prevalencia depende del período más o menos precoz en el que se presente la enfermedad¹⁵.

La posibilidad de una recurrencia de la PCP en un nuevo embarazo es del 10%. Esta cifra se incrementa hasta el 40% si se asoció un síndrome HELLP o si la PCP se presentó precozmente. Puede llegar hasta el 70% en los casos de PCP grave añadida a HTA crónica de grado 3 (PA \geq 180/110 mmHg) o a HTA con patología cardiovascular asociada. En estos casos, debería desaconsejarse la gestación¹⁶. En los tres últimos decenios una evidente mejoría en los cuidados antenatales ha llevado a una acusada disminución de los casos graves¹⁶.

PATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA

La gestación normal se caracteriza por una vasodilatación del sistema circulatorio materno y por un descenso de la reactivi-

■ Tabla 1

Clasificación de la hipertensión en el embarazo

- **Preeclampsia-eclampsia.** Hipertensión que se presenta después de la semana 20 y se acompaña de proteinuria $>0,3$ g/24 horas (o cociente proteínas/creatinina ≥ 300 mg/g). La proteinuria puede ser de rango nefrótico y remite a las 8-12 semanas del parto. El edema, salvo que sea de aparición brusca y generalizada, no forma parte del cuadro clínico. La hiperuricemia es un hallazgo típico, aunque inconstante
- **Eclampsia.** Cuando el cuadro anterior se asocia con convulsiones no atribuibles a otras causas. Hoy en día, es muy infrecuente. Puede inducir hemorragia cerebral que sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte en el embarazo
- **Hipertensión crónica.** Hipertensión previa al embarazo o que se descubre antes de la semana 20. Hipertensión que persiste 12 semanas después del parto
- **Preeclampsia añadida a hipertensión crónica.** Preeclampsia que aparece en gestantes previamente hipertensas
- **HTA gestacional.** Es la hipertensión que aparece después de la semana 20 y que no se acompaña de proteinuria ni, habitualmente, de otras manifestaciones orgánicas. Si persiste después de la semana 12 del parto se considerará una HTA crónica

HTA: hipertensión arterial.

■ **Tabla 2****Preeclampsia: factores de riesgo**

Nuliparidad	HTA crónica
PCP o HTA en embarazo previo	Diabetes mellitus
Gestación múltiple	Nefropatía previa
Edad ≥ 40 años	Enfermedad autoinmune previa
Intervalo desde el último embarazo > 10 años	Presencia de anticuerpos antifosfolípido
Historia familiar de PCP (madre o hermana)	Índice de masa corporal ≥ 35 kg/m ² al inicio
Historia familiar de HTA, diabetes o ECV precoz	Dislipemia previa

PCP: preeclampsia; HTA: hipertensión arterial; ECV: enfermedad cardiovascular.

vidad vascular a los agentes vasoconstrictores. Esta situación ocasiona una reducción de la PA que ocurre de un modo continuo a lo largo de los dos primeros trimestres. Dicha vasodilatación está relacionada con la síntesis aumentada de prostaciclina y de óxido nítrico desde el endotelio vascular. Las condiciones hemodinámicas en la PCP son opuestas a las del embarazo normal, pues existe un aumento importante de las resistencias periféricas.

La etiopatogenia de la PCP sigue siendo desconocida. En los últimos 40-50 años han aparecido nuevas hipótesis (es la «enfermedad de las teorías») de forma recurrente que finalmente no se confirmaron. La génesis del proceso reside en una implantación anómala del trofoblasto placentario mediada por mecanismos inmunológicos, inflamatorios y genéticos, que impide la vasodilatación de las arterias espirales necesaria para mantener las elevadas necesidades metabólicas de la unidad fetoplacentaria. El proceso de placentación fracasa en la PCP y provoca una perfusión deficiente del órgano útero-placentario¹⁷. Esta primera fase, conocida como síndrome placentario, permite la síntesis de factores vasoactivos y procoagulantes, que pasan al sistema circulatorio materno, dañan difusamente su endotelio vascular y facilitan la vasoconstricción generalizada característica de la segunda fase o síndrome materno. En los últimos seis-siete años se ha producido una auténtica revolución tras el reconocimiento de que los factores sintetizados por la placenta son dos proteínas antiangiogénicas que alcanzan niveles altos en la circulación materna desde fases muy precoces de la gestación. La denominada tirosin-kinasa soluble *fms like* (sFlt-1) actúa inhibiendo o neutralizando dos proteínas proangiogénicas básicas, el factor de crecimiento placentario (PGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Levine, et al. han demostrado que el aumento en el suero del sFlt-1 y la disminución del PIGF en suero y orina son característicos de la PCP. La otra, la endoglina soluble es un correceptor que inhibe las señales del factor de crecimiento transformador beta 1 (TGF-beta1) en los vasos. Dicha endoglina interfiere

con la formación de los capilares y del endotelio, pues en el embarazo normal el TGF-beta1 es proangiogénico y vasodilatador y facilita la síntesis de NO. Podrían ser simples marcadores del proceso, pero recientemente se ha comprobado que la introducción simultánea de ambas proteínas en ratas gestantes provoca la aparición de un proceso superponible a la PCP grave. La posible inhibición de dichas proteínas abre un futuro de nuevas opciones para la prevención y el tratamiento de la enfermedad¹⁷⁻²². Algunos trabajos²³ han sugerido que la sobreexpresión de sFlt-1 estaría inducida por un aumento de angiotensina II, pues se ha verificado en PCP la presencia de autoanticuerpos agonistas del receptor AT₁.

La presencia de un desequilibrio entre la síntesis de factores vasodilatadores como la prostaciclina y el óxido nítrico y otras vasoconstrictoras como tromboxano A₂ ha servido de base para la utilización de la aspirina en la prevención de la PCP (figura 1).

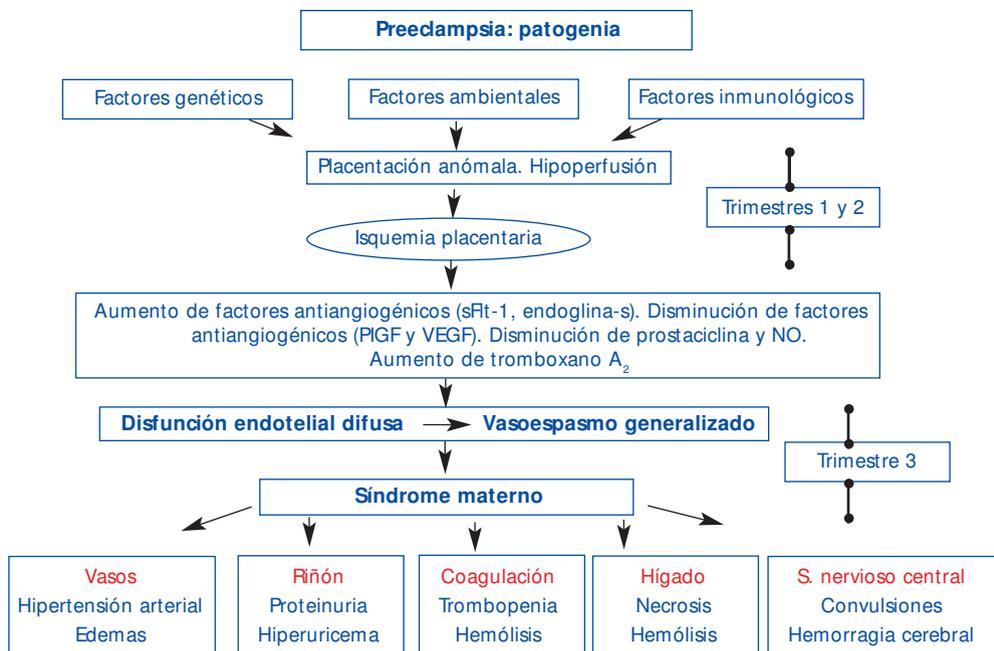
Las arteriolas del lecho placentario de las mujeres con PCP muestran signos de necrosis fibrinoide y células espumosas. Estas alteraciones se conocen con el nombre de «aterosis» placentaria y son similares a los cambios que se aprecian en los vasos de los pacientes con aterosclerosis²⁴. En el embarazo normal existen signos compatibles con una respuesta inflamatoria incrementada y, de hecho, representa una «transitoria excursión» al síndrome metabólico, pues se asocia con un ligero grado de insulinoresistencia, hiperlipemia y aumento de factores procoagulantes. En la PCP los citados hallazgos están sobredimensionados y adscritos a un genotipo específico que a largo plazo se manifestará en las mujeres que la han presentado por una mayor prevalencia de patología vascular⁵.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

Esta expresión, empleada por los médicos de obstetricia, complica el 3% de los embarazos. En la mayoría de los casos, se trata de una HTA esencial y, por esta razón, es más

Figura 1

Patogenia de la preeclampsia.



El proceso tiene lugar en dos fases: en la primera (los dos primeros trimestres) acontece la alteración placentaria. En la segunda (tercer trimestre) aparece el síndrome materno.

sFlt-1: factor soluble circulante tirosín kinasa-1 fms-like; PlGF: factor angiogénico de crecimiento placentario; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; NO: óxido nítrico.

frecuente en obesas y con edad superior a 35 años. Sin embargo, debe descartarse una HTA secundaria, particularmente la estenosis de la arteria renal y la coartación de aorta^{4,25}.

En las mujeres con HTA esencial de grado ligero-moderado, hasta un 75% de los embarazos pueden transcurrir sin problemas, salvo por la tendencia a que el recién nacido tenga un peso menor. Los problemas pueden surgir en los casos con HTA grave (tabla 3). Las complicaciones más frecuentes son el retraso del crecimiento fetal, la prematuridad y, la más grave de todas, la *PCP sobreañadida*, circunstancia que puede alcanzar al 20-25% de gestantes con HTA crónica^{7,25}. En la mitad de los casos la PCP es precoz²⁶. El cuadro suele manifestarse por una rápida elevación de las cifras de PA (sobre los niveles previos, ya altos), junto con la aparición de proteinuria (o aumento de ésta si ya existía), hiperuricemia y edemas generalizados. Es una situación siempre grave, que comporta riesgos maternos y una acrecentada morbilidad fetal^{27,28}.

¿Es aconsejable la gestación en presencia de nefropatía previa? La mayoría de los autores estiman que la enfermedad renal probablemente no afectará al embarazo (ni vi-

ceversa) si la función renal es normal o sólo está ligeramente reducida (creatinina plasmática $\leq 1,2$ mg/dl y/o aclaramiento de creatinina $>60-70$ ml/min), la proteinuria es leve (<1 g/24 h) y no existe HTA. Estas consideraciones son más importantes que el tipo de nefropatía subyacente. Con insuficiencia renal moderada (creatinina $>1,4-2$ mg/dl) existe un riesgo importante de deterioro no reversible de la función renal. Las mujeres con una creatinina >3 mg/dl o aclaramiento de creatinina <30 ml/min deberían ser disuadidas de intentar una gestación^{6,29-31}.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL GESTACIONAL

No se acompaña de proteinuria ni de hiperuricemia y muestra niveles de PA sólo discretamente elevados. Constituye la forma más frecuente de HTA durante el embarazo. Su significado no está bien determinado. Algunos autores consideran que puede ser una forma leve o incompleta de PCP. Otros estiman que sería una forma de HTA esencial latente desenmascarada precozmente con la gestación. El pronóstico materno suele ser bueno y la morbilidad fetal menor que en la PCP o en la HTA crónica, pero superior a la registrada en el embarazo normal^{7,16}.

■ Tabla 3

Hipertensión arterial crónica: riesgos materno-fetales^a

1. Riesgo ligero

- HTA esencial en estadio 1 (PAS 140-159 mmHg o PAD 90-99 mmHg) y sin daño orgánico
- HTA que mejora espontáneamente en la primera mitad de la gestación

2. Riesgo moderado-alto

- HTA en estadio 2 (PAS 160-179 mmHg o PAD 100-109 mmHg) o con daño orgánico subclínico. HTA que no mejora en la primera mitad de la gestación
- Nefropatía crónica con creatinina sérica $\leq 1,4$ mg/dl o proteinuria < 1 g/24 h

3. Riesgo muy alto

- HTA en estadio 3 (PAS ≥ 180 mmHg o PAD ≥ 110 mmHg) o con enfermedad CV previa
- HTA crónica con preeclampsia grave sobreañadida en gestación previa
- Nefropatía crónica con creatinina sérica ≥ 2 mg/dl o FGe < 40 ml/min/1,73 m² y proteinuria > 1 g/24 h
- HTA secundaria a feocromocitoma

^a El riesgo hace referencia a la probabilidad de morbimortalidad materna o fetal.

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; FGe: filtrado glomerular estimado; CV: cardiovascular.

TRATAMIENTO

Debe asumir dos tipos de actuaciones simultáneas: la protección de la madre y la prevención de la morbimortalidad fetal. Ambos objetivos son compatibles en la inmensa mayoría de los casos.

Principios generales

La actitud inicial dependerá del tiempo de gestación y de la gravedad del proceso hipertensivo. Si el embarazo ha cumplido las 36-37 semanas y los indicadores de madurez fetal son correctos puede adelantarse el parto. Éste pone fin a todos los problemas. Un estudio multicéntrico reciente ha demostrado que en mujeres con HTA gestacional o PCP ligera y un embarazo a término, debería aconsejarse la inducción inmediata del parto, ya que se asocia con un menor riesgo de complicaciones fetales y maternas, como la HTA grave y el síndrome HELLP³².

En gestaciones inferiores a 33-34 semanas se intentará prolongar el embarazo al menos 48 horas con el fin de administrar corticoides para acelerar la madurez pulmonar fetal. No obstante, si la PAS mayor de 160-170 mmHg y/o la PAD es mayor de 110 mmHg y persiste tras ocho-12 horas de tratamiento, lo mejor será finalizar el embarazo. Debe finalizarse también, en cualquier momento de la gestación, si aparecen eclampsia, alteraciones de la coagulación, disfunción hepática grave, edema pulmonar o fracaso renal agudo. En todos estos casos, la vida de la madre corre un riesgo importante y el feto tiene mejores oportunidades de supervivencia en las unidades de cuidados intensivos neonatales^{6,7}.

Dado que el volumen plasmático ya está reducido en la PCP, es importante que no se reduzca el consumo de sal o se haga de forma ligera.

Utilización de fármacos

No está definido el nivel de PA que precisa inexcusablemente del tratamiento con fármacos, ni tampoco el tipo de agente antihipertensivo ideal. Apenas existen estudios de diseño específico sobre el tema y la mayoría de las recomendaciones se basan en opiniones de expertos^{3,7,12,33,34}.

Los casos con PA mayor de 160-170/110 mmHg suponen un riesgo inequívoco para la madre y todos los autores aceptan el uso de fármacos antihipertensivos (tabla 4). Esta situación debe ser considerada como una emergencia hipertensiva. El objetivo terapéutico será disminuir las cifras progresivamente hasta un nivel de alrededor de 140-150/90-100 mmHg y, de este modo, prevenir en la madre la encefalopatía y la hemorragia cerebral. En los casos de PCP leve-moderada, la oportunidad del tratamiento con fármacos es polémica, pues no está demostrado que dicho tratamiento mejore el curso de la enfermedad. En la práctica, no pocos autores se inclinan por tratar la HTA ligera-moderada (PA superior a 150/100 mmHg) que se presenta antes de la semana 36, cualquiera que sea su etiología^{33,34}. Los agentes que pueden administrarse por vía oral se comentarán en el apartado de la HTA crónica.

■ Tabla 4

Tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo

A) Ingreso hospitalario

- Con PA diastólica ≥ 100 mmHg y/o sistólica ≥ 150 mmHg
- Con proteinuria, hiperuricemia, plaquetopenia o aumento de transaminasas

B) Indicación de fármacos antihipertensivos^a

- Si pese al reposo existe PA diastólica ≥ 100 mmHg y/o sistólica ≥ 150 mmHg

Fármacos de elección:

Primera etapa

- Alfametildopa 0,5-3 g/24 h (cada 8-12 h)
- Labetalol 200-1.200 mg/24 h (cada 8-12 h)

Segunda etapa, añadir

- Nifedipino retard 30-90 mg/24 h (cada 8-12 h)
- Hidralazina 50-300 mg/24 h (cada 8-12 h)
- Hidroclorotiazida 12,5-25 mg/día (cada 24 h)

Fármacos que no se deben usar:

- IECA, ARAlI e inhibidores directos de la renina

C) Emergencias hipertensivas (PA 160-170/110 mmHg)

- Labetalol i.v.: infusión continua (200 mg en 200 ml de dextrosa al 5%): 1-2 mg/min (2 ml/min de dicha solución). También 10-20 mg i.v. y luego, si es necesario, 20-80 mg cada 20-30 min hasta un máximo de 300 mg. Es el tratamiento de elección
- Hidralazina: 5 mg i.v. o i.m. Después, 5-10 mg cada 20-40 min. Una vez la PA esté controlada, repetir cada 3 h. Infusión: 0,5-10 mg/h. Si no hay respuesta tras 20 mg/i.v. o 30 mg/i.m., no insistir y considerar otro agente
- Nifedipino oral: sólo la formulación retard con dosis 10-30 mg/vía oral. Puede repetirse a los 45 min si es necesario
- Nitroprusiato Na: contraindicación relativa por posible toxicidad fetal con uso mayor de 4 h. Indicado con riesgo vital de la madre. Infusión continua 0,25-5 μ g/kg/min
- Furosemida: 20-100 mg/i.v. si hay edema de pulmón

D) Terapéutica anticonvulsionante

- Sulfato de Mg: utilizar en eclampsia. También en preeclampsia muy grave como terapéutica preventiva de las convulsiones
 - Dosis inicial: 4 g diluidos en 100 ml de salino y perfusión en 15-20 min
 - Dosis de mantenimiento: perfusión i.v. 1 g/h durante 24 h
 - Debe monitorizarse cifra de Mg sérico (2-4 mmol/l o 4,8-9,6 mg/dl)
 - La prescripción conjunta de nifedipino puede ser segura

E) Profilaxis de trombosis

Cuando el reposo en cama sea ≥ 4 días

^a La seguridad para el feto en los trimestres primero y segundo sólo está demostrada con la alfametildopa. Por debajo de este plazo sólo algunos estudios con labetalol o nifedipino.

Adaptada de citas^{3,6,7,32}.

PA: presión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARAlI: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; i.v.: intravenoso; i.m.: intramuscular.

Terapéutica anticonvulsionante

La eclampsia es siempre un proceso muy grave que requiere una terapia multidisciplinaria, el apoyo de unidades de cui-

dados intensivos y la utilización, junto con los agentes antihipertensivos, de fármacos anticonvulsionantes, entre los que el más efectivo es el SO_4Mg . Su indicación profiláctica en todos los casos de PCP debe circunscribirse a los países

en vías de desarrollo, en los que todavía la complicación eclámpsica es muy alta³⁵.

Tratamiento de la hipertensión arterial crónica

Es notoria la escasez de estudios sobre la efectividad y seguridad de los agentes antihipertensivos durante la gestación. La Food and Drugs Administration (FDA) de los Estados Unidos ha establecido cuatro niveles de seguridad sobre dichos fármacos: nivel A, no hay riesgo; nivel B, no se ha verificado riesgo en humanos pero sí en animales de experimentación; nivel C, riesgo en humanos no determinado; nivel D, riesgo en humanos demostrado, y nivel X, contraindicación absoluta. Metildopa, hidroclorotiazida y pindolol son fármacos de grado B. El resto de agentes son de grado C, excepto los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) que son de grado X. Probablemente también lo sean los inhibidores directos de la renina (IDR).

Medicación en mujeres hipertensas en edad fértil que desean un embarazo

Hay que usar hidroclorotiazida a dosis de 12,5-25 mg/día y, como alternativas, metildopa y labetalol. Si éstos no fuesen efectivos o fuesen mal tolerados, como tercera opción pueden administrarse nifedipino de liberación retardada, oxprenolol o pindolol⁴. No deben recibir IECA, ARAII ni IDR. El objetivo es conseguir una PA inferior a 140/90 mmHg. La Guía NICE desaconseja el uso de tiazidas en estos casos¹².

Medicación para la primera mitad del embarazo

Muchas pacientes con HTA leve-moderada previa a la gestación pueden suspender la medicación, pues la PA se normaliza coincidiendo con el descenso fisiológico que tiene lugar en los dos primeros trimestres. La ausencia de este descenso debe contemplarse como un signo de mal pronóstico para el resto del embarazo. Existe controversia sobre la oportunidad de prescribir fármacos en HTA crónica de grados 1 o 2. Algunos estudios han comprobado que la terapéutica reduce la prevalencia de abortos en el segundo trimestre, los partos prematuros y el índice de cesáreas. En las publicaciones de Estados Unidos tiende a recomendarse el empleo de agentes antihipertensivos con cifras de PAS de 150 mmHg y de PAD de 100 mmHg o incluso más bajas (90 mmHg) si existe daño visceral previo^{1,7,33} (tabla 4). Un agente tan antiguo como la alfametildopa (ya en desuso en la HTA esencial) sigue siendo el fármaco de elección. Existe una amplia experiencia sobre su eficacia y la ausencia de toxicidad en estudios de seguimiento de hasta ocho años con hijos de embarazadas que lo

tomaron en cualquier etapa de la gestación^{1,36,37}. Los betabloqueantes (atenolol, metoprolol) deben ser evitados por debajo de la semana 27 de la gestación. Su uso se ha asociado con placentas de bajo peso y con retraso en el crecimiento fetal. El labetalol (alfa y betabloqueante) ha demostrado ser tan útil como la alfametildopa en el control de la HTA moderada y grave, aunque su perfil de seguridad en etapas precoces no está bien reconocido. La utilización de las dihidropiridinas (fundamentalmente el nifedipino) ha experimentado un aumento progresivo desde que se sugirió su uso hace 20 años. Puede indicarse, sobre todo, en el último trimestre, como agente de primera o segunda línea. Los IECA y los ARAII están formalmente contraindicados, pues su empleo se ha asociado con anuria neonatal, hipoplasia pulmonar y muerte neonatal. Muy recientemente, también se ha descrito el mayor riesgo de malformaciones fetales que comporta el uso de los IECA en el primer trimestre³⁸. Por esta razón deben ser evitados en mujeres hipertensas en edad fértil si no utilizan medidas eficaces de anticoncepción.

Medicación para la segunda mitad del embarazo

Pueden administrarse los mismos agentes y con similares consideraciones. A partir de la semana 26, podrían administrarse como agentes de segunda línea betabloqueantes como metoprolol, atenolol, e incluso hidroclorotiazida, aunque pueda disminuir el volumen plasmático. No hay experiencia con amlodipino, verapamilo ni diltiazem.

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial durante la lactancia

En nuestro país es práctica habitual el cese de la lactancia si es necesario administrar antihipertensivos (PA >150/100 mmHg). Hoy día se aconseja la lactancia natural aunque sea preciso utilizar dichos agentes³³. Muchos fármacos aparecen en muy bajas concentraciones en la leche y es muy raro que causen efectos adversos en el recién nacido. En concreto son compatibles con la lactancia natural metildopa, labetalol, nifedipino de liberación retardada, betabloqueantes como propranolol, metoprolol y oxprenolol, IECA como captopril y enalapril y también hidroclorotiazida, pues no está demostrado que disminuya la cantidad de leche. Debe evitarse el uso de atenolol porque alcanza niveles muy elevados en la leche materna, y quizás el diltiazem. No existe experiencia con otros IECA ni con los ARAII^{4,33,39}.

En los primeros tres-cuatro días posparto la PA tiende a aumentar ligeramente y suele volver a los valores previos al embarazo en una-cuatro semanas. Esta reducción se acelera con el alta hospitalaria y en muchas ocasiones será necesario reducir o incluso retirar el tratamiento. Tras la retirada de la lac-

tancia, que podría ser no muy prolongada, se realizarán los oportunos ajustes.

Con HTA en estadios 2-3 o con patología cardiovascular o renal asociada, el objetivo de control debe ser una PA inferior a 140/90 mmHg y quizá sea oportuno suprimir desde el primer momento la lactancia.

PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

La estrategia preventiva se plantea tanto para mujeres con factores de riesgo como para las que ya han tenido un episodio de PCP previa. Los suplementos de calcio sólo han demostrado ser efectivos en países en vías de desarrollo y en problemas de déficit nutricional. Los estudios con aspirina han mostrado resultados controvertidos. En nuestro país, Hermida, et al. han demostrado su eficacia preventiva con dosis de 100 mg/día, administración nocturna y comienzo en las se-

manas 12-16 de la gestación⁴⁰. El estudio más reciente e importante sobre el tema es un metanálisis que incluyó 31 ensayos aleatorizados y a 32.217 embarazadas. La aspirina redujo de forma moderada, pero significativa, el riesgo de PCP, de parto prematuro y de gestaciones con complicaciones graves⁴¹. Con estos datos podría prescribirse aspirina al menos en las mujeres con PCP en más de un embarazo previo y también en los casos con HTA crónica y PCP añadida en una gestación previa. Otras posibles indicaciones son PCP precoz en un embarazo previo, HTA crónica, diabetes pregestacional y gestación múltiple⁴².

PRONÓSTICO REMOTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL EMBARAZO

Las mujeres que no superan el estrés fisiológico que supone el embarazo y desarrollan PCP o hipertensión tienen un riesgo aumentado de HTA esencial y de enfermedad car-

Puntos clave

1. La hipertensión arterial aparece en el 10% de los embarazos y es una de las causas principales de morbimortalidad fetal y materna.
2. La preeclampsia es un proceso hipertensivo específico del embarazo y viene definida por hipertensión arterial que aparece después de la semana 20 y que se acompaña de proteinuria. Las formas clínicas graves se presentan precozmente, antes de la semana 37.
3. La denominada hipertensión arterial gestacional cursa sin proteinuria. Es el tipo de hipertensión más frecuente y la que muestra un mejor pronóstico materno-fetal.
4. La hipertensión arterial crónica es la hipertensión previa al embarazo o que se descubre antes de la semana 20. En la mayor parte de los casos es de etiología esencial. En el 20-25% de los casos se complica con preeclampsia añadida, que es un cuadro grave.
5. Con la gestación a término (semana ≥ 37) la finalización del embarazo es la mejor opción terapéutica, cualquiera que sea el tipo de hipertensión arterial.
6. Con cifras de presión arterial 140-159/90-109 mmHg no está bien demostrada la utilidad de los agentes antihipertensivos. Muchos autores indican el tratamiento con cifras de presión arterial $\geq 150/100$ mmHg. La alfametildopa sigue siendo el fármaco de elección.
7. Valores de presión arterial $\geq 160-170/110$ mmHg suponen una emergencia hipertensiva que requiere tratamiento con agentes parenterales antihipertensivos (labetalol es de elección) y anticonvulsivos (sulfato de magnesio).
8. El papel preventivo de la aspirina sólo está plenamente reconocido en mujeres con preeclampsia en más de un embarazo previo y en los casos de hipertensión arterial crónica con preeclampsia añadida en gestación previa.
9. Las mujeres que han presentado preeclampsia o hipertensión arterial gestacional tienen, tras la menopausia, un riesgo aumentado e independiente de presentar hipertensión arterial esencial, morbimortalidad cardiovascular y enfermedad renal terminal. Necesitan un seguimiento selectivo por parte de sus médicos de familia.

diovascular después de la menopausia. La PCP podría considerarse como la primera manifestación de síndrome metabólico en la mujer^{5,43-47}. En el metanálisis de Bellamy, et al., sobre una base de datos de 3,5 millones de mujeres y 198.000 episodios de PCP, tras un seguimiento de 14 años, el riesgo relativo de HTA fue de 3,70 (2,70-5,05)⁴³. Hallazgos similares fueron demostrados por nuestro grupo⁴⁴.

Irgens, et al., en un estudio epidemiológico retrospectivo realizado en Noruega con 626.722 primíparas y con un seguimiento medio de 13 años, comprobaron que la mortalidad total y cardiovascular, en mujeres con PCP previa y parto prematuro, era ocho veces mayor que la de mujeres con embarazo normal⁴⁷. Un estudio muy reciente, tras 30 años de seguimiento, confirma que la relación entre PCP y mortalidad cardiovascular futura es mucho más intensa cuando aquélla se presenta muy precozmente⁴⁸. Asimismo, se ha verificado que la PCP es un marcador de riesgo independiente para enfermedad renal crónica terminal⁴⁹.

Las mujeres que han presentado HTA durante el embarazo deben recibir consejos relacionados con hábitos de vida saludables (ejercicio físico, prevención del sobrepeso, supresión del tabaco, etc.) y programar con sus médicos de familia revisiones, al menos cada dos-tres años, para prevenir la aparición de HTA y la enfermedad vascular asociada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
(*) Sigue siendo, en EE.UU., el Documento de Consenso básico sobre HTA en el embarazo.
- Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-45.
- Stegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
(**) Aunque menos práctica, constituye una revisión exhaustiva sobre el tema. Sólo en la patogenia aparecen conceptos novedosos.
- Powrie RO. A 30-year-old woman with chronic hypertension trying conceive. *JAMA* 2007;298:1548-59.
(**) A propósito de un caso clínico desarrolla la que probablemente sea la revisión con mayor sentido práctico, destacando el estudio de la HTA crónica.
- Rich-Edwards JW, McElrath TF, Karumanchi SA, Seely EW. Breathing life into lifecourse approach. Pregnancy history and cardiovascular disease in women. *Hypertension* 2010;56:331-4.
- Marín-Iranzo R. Hipertensión arterial y embarazo. *Hipertensión* 2006;23:222-31.
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:68-78.
(**) Es la actualización de la Sociedad Americana de Hipertensión. Sencilla y práctica. Sigue los criterios del Documento de Consenso de 10 años antes.
- Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:285-99.
- Brown MA, Lindheimer MD, De Swiet M, Van Assche A, Moutqin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: a statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Hypertension Pregnancy* 2001;20:IX-XIV.
- Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:242-6.
- Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, Guideline Development Group. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c2207. doi: 10.1136/bmj.c2207.
(*) Constituye el particular punto de vista británico sobre el tema.
- Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia more than 1 disease. Or is it? *Hypertension* 2008;51:998-1050.
- Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al, for the PIERS study Group Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011;37:219-27.
- Karumanchi SA, Levine RJ. How does smoking reduce the risk of preeclampsia? *Hypertension* 2010;55:1100-1.
- Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, Habli M, Pinder L, How H, et al. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:247.e1-6.
- Marín R, González-Portal C, Gorostidi M, Sánchez Núñez M, Sánchez E, Fernández-Vega F, et al. Hipertensión arterial en el embarazo: estudio de 864 casos consecutivos observados durante un periodo de 24 años. *Nefrología* 1999;19:308-17.
(*) Es el estudio con mayor número de casos y tiempo de seguimiento más prolongado publicado en nuestro país.
- Maynard SE, Karumanchi A. Angiogenic factors and pre-eclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:33-46.
(*) Una puesta al día de la patogenia con énfasis sobre los factores angiogénicos y su posible control como objetivo primordial de las líneas terapéuticas futuras.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu JF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
(**) Uno de los primeros trabajos sobre la hipótesis de que algunas proteínas antiangiogénicas están en la base del proceso preeclámpico.
- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.

- (••) Amplifica los hallazgos del artículo previo que han supuesto una auténtica revolución en el enfoque fisiopatológico del proceso.
20. Levine RJ, Thadani R, Quian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85.
21. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010;122:478-87.
22. Thadhani R. Inching towards a targeted therapy for preeclampsia. *Hypertension* 2010;55:238-40.
23. Irani RA, Xia Y. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:47-58.
24. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia-novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension* 2010;56:1026-34.
25. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
26. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008;51:1-8.
- (•) Es el estudio más reciente sobre hipertensión crónica y la morbilidad asociada.
27. 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. *N Engl J Med* 1998;339:667-71.
28. Seely EW, Ecker J. Chronic Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 2011;365:439-46.
29. Álvarez-Navascués R, Marín R. Complicaciones maternas graves asociadas a la preeclampsia. Una patología casi olvidada. *Nefrología* 2001;21:565-73.
30. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambrosio G, Del Giudice A, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007;49:753-62.
- (•) Aunque tiene algunos defectos metodológicos es el artículo más reciente sobre el tema.
31. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney diseases. *Semin Nephrol* 2011;31:86-9.
32. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al, for the 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.
33. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011;31:70-85.
- (••) La revisión más completa sobre todos los aspectos relacionados con la terapéutica.
34. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension* 2008;51:960-9.
35. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
- (•) Es el estudio más amplio sobre la efectividad e indicaciones del SO_2Mg .
36. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of the study on hypertension during pregnancy; the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647-9.
37. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med* 2009;122:890-5.
38. Cooper WO, Hernández-Díaz 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.
39. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
40. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 2003;41:651-6.
41. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, on behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelets agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-98.
- (••) Es el metanálisis más completo sobre la controvertida relación entre aspirina y prevención de la PCP.
42. Marín R, Gorostidi M, Baltar J. Prevención de la preeclampsia con aspirina. *Hipertensión* 2008;25:43-6.
43. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7627):974.
- (••) Revisión exhaustiva y demostrativa de que la PCP es un marcador de HTA esencial y enfermedad cardiovascular futura.
44. Marín R, Gorostidi M, Portal CG, Sánchez M, Sánchez E, Álvarez J. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2000;19:41-51.
45. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002;325:157-60.
- (••) Introduce el concepto de que el embarazo representa una excursión transitoria al síndrome metabólico y que la PCP es una sobreexpresión del mismo que se prolongará en el futuro.
46. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797-803.
47. Irgens HU, Reisater L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population-based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213-7.
48. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension* 2010;56:166-71.
- (•) La PCP muy precoz (antes semana 34) constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular futura.
49. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359:800-9.