



ARTÍCULO ESPECIAL

Hipertensión y embarazo: revisión de la literatura

Hypertension and pregnancy: review of the literature

Daniela Luna S.^{a,b}, Carolina Martinovic T.^{a,b}✉

^a Unidad de Alto Riesgo Obstétrico, CIMAF (Centro de Innovación en Medicina Materno-Fetal), Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

^b Centro Especializado de Vigilancia Materno Fetal-Unidad de Medicina Perinatal (CEVIM-UMP), Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 28 11 2022

Aceptado: 26 01 2023

Key words:

Gestational
Hypertension;
Preeclampsia; Pregnancy
Complication.

Palabras clave:

Hipertensión
Gestacional;
Preeclampsia;
Morbilidad Materna.

RESUMEN

La hipertensión afecta entre en 5 y 10% de los embarazos. Su prevalencia ha ido en ascenso debido al aumento de enfermedades cardiometabólicas en mujeres en edad fértil. Es la segunda causa de mortalidad materna y un importante factor de morbilidad materna y fetal por lo que es un tema de gran relevancia en nuestra especialidad.

En la siguiente revisión de la literatura se abordará la clasificación de los trastornos hipertensivos, las nuevas estrategias de predicción, prevención de la preeclampsia, y manejo de esta patología en base a la mejor evidencia disponible.

ABSTRACT

Hypertension affects between 5 and 10% of pregnancies. Its prevalence has been increasing due to the increase in cardiometabolic diseases in women of childbearing age. It is the second cause of maternal mortality and an important factor of maternal and fetal morbidity, making it a topic of great relevance in maternal-fetal medicine.

The following review of the literature will address the classification of hypertensive disorders, new strategies for prediction, prevention of preeclampsia, and management of this pathology based on the best available evidence.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: carolamartinovic@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2023.01.006>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2023 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La hipertensión afecta entre en 5 y 10% de los embarazos. Su prevalencia ha ido en ascenso debido al aumento de enfermedades cardiometabólicas en mujeres en edad fértil. Es la segunda causa de mortalidad materna después de la hemorragia; corresponde al 26% de las muertes maternas en América Latina y el Caribe y al 16% en los países desarrollados¹⁻³. Asimismo, los trastornos hipertensivos se asocian con un mayor riesgo de parto prematuro, fetos pequeños para la edad gestacional y bajo peso al nacer^{2,3}.

La mortalidad y morbilidad de los trastornos hipertensivos varía según la raza; las mujeres de etnia afroamericana y de pueblos originarios de Norteamérica y Alaska tienen las más altas tasas de mortalidad asociada a hipertensión 42,8 y 32,5 x 100.000 nacidos vivos (NV) respectivamente. Estas variaciones de morbilidad y mortalidad se deben principalmente a determinantes sociales y falta de acceso a la atención en salud de algunos grupos².

La *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) define como hipertensión cuando las cifras tensionales son ≥ 140 mmHg (sistólica) y/o ≥ 90 mmHg (diastólica) en dos oportunidades separadas al menos por 4 horas.

La hipertensión se clasifica en rango severo como presión arterial sistólica (PAS) ≥ 160 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 110 mmHg persistente por más de 15 minutos^{1,2}.

Las nuevas guías clínicas del *American College of Cardiology/American Heart Association* (AHA) bajaron el umbral para el diagnóstico de hipertensión en pacientes no embarazadas a 130/80 mmHg para la hipertensión en estadio 1 y a 140/90 mmHg para la hipertensión en estadio 2, lo que resultó en un mayor número de pacientes diagnosticados. Sin embargo, los criterios diagnósticos para hipertensión en el embarazo aún no incluyen las nuevas definiciones de hipertensión según AHA².

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

Hipertensión Crónica

Se considera hipertensión crónica cuando la PAS es ≥ 140 mmHg y/o la PAD es ≥ 90 mmHg antes del embarazo, o antes de las 20 semanas de gestación. Pacientes con persistencia de hipertensión más allá de las 12 semanas postparto también son consideradas como hipertensas crónicas².

El 90% de las embarazadas con hipertensión arterial corresponden a hipertensión primaria y en un 10% es debido a una causa secundaria. Factores como edad materna < 35 años, hipertensión grave o resistente a tratamiento, ausencia de antecedentes familiares de hipertensión o alteraciones de laboratorio como hipokalemia, creatinina elevada o albuminuria al principio del embarazo deben hacer sospechar una hipertensión secundaria³.

Hipertensión Gestacional

Se considera hipertensión gestacional cuando la PAS es ≥ 140 mmHg y/o la PAD es ≥ 90 mmHg después de las 20 semanas de gestación en una mujer que previamente era normotensa y en ausencia de proteinuria. Si la paciente persiste hipertensa en el postparto, se debe reclasificar como hipertensa crónica².

La hipertensión gestacional se asocia con resultados adversos perinatales. Hasta el 50% de las mujeres con hipertensión gestacional eventualmente desarrollará proteinuria u otra disfunción de órgano compatible con el diagnóstico de preeclampsia (PE), y esta progresión es más probable cuando la hipertensión se diagnostica antes de las 32 semanas de gestación. Es por esto que, esta entidad requiere mayor vigilancia durante su aparición y la búsqueda dirigida del desarrollo de PE¹.

Por su parte, las mujeres con hipertensión gestacional que presentan presiones arteriales en rango de severidad deben ser manejadas como PE severa¹.

El desarrollo de un trastorno hipertensivo en el embarazo está asociado con un mayor riesgo cardiovascular futuro, mayor riesgo de infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca, hipertensión crónica y accidente cerebrovascular. No se sabe aún si este mayor riesgo es determinado por daño endotelial permanente causado por la PE o porque las pacientes con PE comparten factores de riesgo con la patología cardiovascular como son la obesidad y diabetes, entre otras, que predispone tanto a padecer PE y enfermedades cardiovasculares en el futuro².

Preeclampsia

Se diagnostica PE cuando la PAS es ≥ 140 mmHg y/o la PAD es ≥ 90 mmHg en dos ocasiones separadas por 4 horas después de las 20 semanas de gestación, en una mujer con presiones previas normales, y lo anterior, asociado a proteinuria, que se define como > 300 mg en 24 horas, o un índice de proteinuria/creatinuria $\geq 0,3$ mg/dL².

La PE puede presentarse con criterio de severidad en ausencia de proteinuria, en ese caso puede ser diagnosticada con otros criterios sugerentes de daño de órgano blanco como por ejemplo trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a $100.000 \times 10^9/L$); alteración de la función hepática (nivel de transaminasas superior a 2 veces el límite superior normal); dolor severo en el hipocondrio derecho o epigástrico que no tiene otra causa; insuficiencia renal (creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL o una duplicación del nivel de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal); edema pulmonar; cefalea de inicio reciente que no responde al paracetamol producto del desarrollo de presión de perfusión cerebral elevada, edema cerebral y encefalopatía hipertensiva y presencia de síntomas visuales. Se considera que la PE es severa si la PAS es ≥ 160 mmHg y/o la PAD es ≥ 110 mmHg en dos ocasiones separadas por 4 horas^{1,2}.

El síndrome de HELLP es una forma de PE con criterios de severidad que se presenta con hemólisis, aumento de los niveles de enzimas hepáticas y recuento bajo de plaquetas se presenta mayormente en el tercer trimestre y se asocia al aumento de mortalidad y morbilidad materna. Los criterios diagnósticos son aumento de lactato deshidrogenasa a 600 UI/L o más; aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa más del doble del límite superior basal, recuento de plaquetas inferior a 100.000 plaquetas/ μ L.

Puede presentarse de forma atípica en ausencia de hipertensión y proteinuria hasta en un 15% de los casos. Los principales síntomas son el dolor abdominal en epigastrio e hipocondrio derecho acompañado de malestar generalizado presente en el 90% de las pacientes, otro de los síntomas más frecuentes son náuseas y vómitos que se presentan en el 50% de los casos^{1,2}.

Eclampsia

Es la manifestación neurológica más severa de la PE y consiste en la aparición de convulsiones tónico clónicas en una paciente en ausencia de otras causas como epilepsia, isquemia e infarto arterial cerebral, hemorragia intracraneal o uso de drogas. Ocurre solo en una pequeña proporción de pacientes con PE (1,9%) y en el 3,2% de las pacientes con PE severa. Alrededor de un tercio de las eclampsias ocurren en el postparto¹.

Las convulsiones son causa importante de morbilidad y mortalidad si no se cuentan con los recursos médicos para su manejo, pueden provocar hipoxia materna grave, traumatismo y neumonía por aspiración. El daño neurológico residual es raro, algunas mujeres pueden tener consecuencias a corto y largo plazo, como deterioro de la memoria y la función cognitiva, especialmente después de convulsiones recurrentes. Se ha documentado pérdida permanente de sustancia blanca en imágenes de resonancia magnética (RM) después de la eclampsia en hasta un cuarto de las pacientes, sin embargo, esto no se traduce en déficit neurológico significativo¹.

En el 78 a 83% de los casos la eclampsia es precedida por síntomas de irritación neurológica como son cefalea occipital refractaria a tratamiento, fotopsias, fotofobia o alteración de conciencia e hiperreflexia. Entre un 20 a 38% de las pacientes no presentan signos premonitores de eclampsia antes de la convulsión incluso puede presentarse en ausencia de proteinuria e hipertensión.

Otra complicación neurológica de la PE es el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) que se presenta con una variedad de signos y síntomas neurológicos como pérdida o déficit de visión, convulsiones, cefalea y alteración del sensorio o confusión. El diagnóstico de PRES se realiza por la presencia de edema vasogénico e hiperintensidades en las caras posteriores del cerebro en las imágenes de RM¹.

Durante la eclampsia hay aumento de la contractilidad uterina y del tono uterino lo que podría asociarse a desaceleraciones prolongadas de la frecuencia cardíaca fetal, incluso bradicardia fetal lo que se ve exacerbado después de una convulsión, debido a la hipoxia e hipercapnia maternas, por lo que la estabilización materna es el primer paso para recuperar el bienestar fetal, posterior a esto se debe proceder al parto por la vía más expedita¹.

Hipertensión Arterial Crónica Con Preeclampsia Sobregregada

Entre el 20 A 50% de las pacientes hipertensas crónicas van a desarrollar una PE durante la gestación. Este riesgo aumenta en las pacientes de etnia afroamericana, obesas, fumadoras, en aquellas que tienen una PAD >100 mmHg, hipertensión diagnosticada hace más de 4 años, y con antecedentes de PE en un embarazo anterior².

La PE sobreagregada tiene mayor incidencia (hasta en un 75%) en las pacientes que tienen falla de órgano blanco o que son portadoras de hipertensión arterial secundaria².

FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

Los defectos en la remodelación de las arterias espirales e invasión anormal del trofoblasto son fenómenos característicos de los trastornos hipertensivos del embarazo y de la restricción del crecimiento fetal. Estos conllevan a placentación anormal, hipoperfusión, hipoxia e isquemia placentaria⁴.

Remodelación anormal de las arterias espirales: ocurre cuando las células citotrofoblásticas se infiltran en la porción decidual de las arterias espirales, pero no logran penetrar en el segmento miometrial, por lo tanto, no logran transformarse de pequeñas arteriolas musculares a vasos de alta capacitancia y baja resistencia, lo que resulta en hipoperfusión placentaria y tejido trofoblástico relativamente hipóxico⁴.

Diferenciación trofoblástica defectuosa: ocurre cuando hay una alteración en la expresión de diferentes de moléculas, incluidas citocinas, moléculas de adhesión, moléculas de la matriz extracelular, metaloproteinasas y la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad de clase Ib, HLA-G⁵.

Patología decidual: la alteración de la decidualización (proceso por el cual las células estromales del endometrio sufren cambios morfológicos y funcionales para llevar a cabo de forma correcta la invasión del trofoblasto) con alteración de la supresión de factores antiangiogénicos con sobreexpresión de la proteína tirosina quinasa 1 soluble tipo fms, también conocida como receptor 1 del factor de crecimiento vascular (sFlt-1)⁶.

Hipoperfusión, hipoxia e isquemia: estos eventos parecen ser tanto causa como consecuencia del desarrollo anormal de la placenta y son componentes críticos en la patogenia de la PE y es probable que sean responsables de la producción placentaria de una variedad de factores que, cuando se liberan en el torrente sanguíneo materno, secretan factores antiangiogénicos como sFlt-1 y la endoglina (sEng) que se unen al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y al factor de crecimiento placentario (PIGF, por sus siglas en inglés), lo que da como resultado una inflamación vascular materna generalizada, disfunción endotelial y daño vascular, lo que lleva a hipertensión, proteinuria, y las demás manifestaciones clínicas de la PE⁷.

Factores inmunológicos: La interacción entre células *natural killer* (NK) y el trofoblasto extraveloso (TEV) regula la implantación placentaria a través del reconocimiento por parte de las NK de antígenos del tipo HLA tipo I expresados por el TEV.

Otras células importantes en la tolerancia inmunitaria inflamatoria en la interfaz materno-fetal son las células T reguladoras (Tregs), las que parecen estar disminuidas en pacientes con PE^{8,9}.

Se cree que el conflicto entre los genes maternos y paternos induce una implantación placentaria anormal a través del aumento de la actividad de las células NK, la disminución de las Treg y otros mediadores de la respuesta inmunitaria^{8,9}.

Otro hallazgo es que las pacientes con PE tienen niveles elevados de anticuerpos agonistas del receptor AT-1 de angiotensina, lo que estimula la secreción de sFlt-1, aumento de la producción del inhibidor 1 del activador del plasminógeno y la invasión superficial del trofoblasto^{8,9}.

Factores genéticos: La mayoría de los casos de PE son esporádicos, sin embargo, se cree que hay factores genéticos que influyen en la susceptibilidad a la enfermedad¹⁰. El gen *FLT-1* (gen que codifica a la proteína sFlt-1) se encuentra en el cromosoma 13, por lo que una alteración cercana al locus de *FLT-1* podría estar implicado en la génesis de la PE¹⁰.

Se han descrito loci de susceptibilidad para la PE/eclampsia que incluyen *PEE1* en el cromosoma 2p13, *PEE2* en el cromosoma 2p25, *PEE3* en el cromosoma 9p13, *PEE4* y *PEE5* que implican mutaciones *missense* de *STOX1* (10q22) y al gen *CORIN* (4p12). Además, se ha encontrado una asociación con el gen *EPHX1* que está ubicado en el cromosoma 1q¹¹.

Por su parte, el gen *HELLPAR* (*HELLP syndrome-associated long noncoding RNA*) que se ubica en el cromosoma 12q23.2 y que transcribe para RNAs no codificantes intergénicos largos (*lincRNA*), implicados en la remodelación de la cromatina, el

control transcripcional y el procesamiento postranscripcional, ha sido también asociado al síndrome HELLP. Actualmente se sabe que mutaciones en el RNA no codificante (HELLPAR) se han asociado con formas familiares del síndrome HELLP específico del embarazo¹².

Estas mutaciones afectan negativamente la diferenciación del trofoblasto extraveloso^{11,12}.

Inflamación: Se ha planteado la hipótesis de que los desechos de sincitiotrofoblasto circulante y el DNA libre de células placentarias liberado en la circulación materna podría desempeñar un papel en la conducción de la respuesta inflamatoria sistémica de la PE aumentando la sensibilidad del endotelio vascular a factores tóxicos como sFlt-1 y sEng^{13,14}.

La infección materna también puede inducir una respuesta inflamatoria sistémica, conocido es el riesgo aumentado en pacientes con enfermedad periodontal e infecciones del tracto urinario¹⁵.

La enfermedad por COVID-19 también se ha asociado a un aumento de riesgo de PE¹⁶.

Sensibilidad aumentada a angiotensina II: las pacientes con PE tienen niveles elevados de anticuerpos agonistas contra el receptor de angiotensina AT-1. La angiotensina II es el ligando endógeno del receptor AT-1, por lo que una mayor activación de este receptor por autoanticuerpos podría inducir la hipertensión y la lesión vascular observada en la PE¹⁷.

Activación del complemento: La desregulación/activación del complemento puede desempeñar un papel en la patogenia de la PE, ya sea en pacientes con enfermedad autoinmune o en pacientes sin ellas. En estas últimas se ha demostrado que las mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento predisponen a la PE y HELLP^{18,19}.

En la tabla 1 se describe la fisiopatología de los hallazgos clínicos¹.

PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA

Los factores de riesgo históricos son capaces de predecir al 30% de las pacientes que desarrollarán PE. Al utilizar un método de cribado combinado que incluye factores de riesgo materno, Doppler de arterias uterinas, presión arterial media y PIGF, se logra predecir aproximadamente el 90% de la preeclampsia temprana, el 75% de la PE que va a tener un parto prematuro y el 47% de la preeclampsia a término con una tasa de falsos positivos del 10%, por lo que se recomienda su utilización¹⁹.

Tabla 1. Fisiopatología de los hallazgos clínicos¹

Cambios vasculares	Vasoespasmo intenso (prostaciclina, tromboxano A ₂ , óxido nítrico, endotelinas) Disminución de la presión oncótica
Cambios hematológicos	Trombocitopenia (activación, agregación y consumo de plaquetas) Hemólisis y hemoconcentración.
Cambios hepáticos	Aumento enzimas hepáticas GOT y GPT. GOT se relaciona con necrosis periportal Aumento de LDH por hemólisis, por disfunción hepática derivada de isquemia o tejidos necróticos Aumentos de la bilirrubina secundarios a la hemólisis Alteraciones de la síntesis hepática (anomalías en el tiempo de protrombina, TTPK y fibrinógeno)
Cambios renales	Endoteliosis glomerular. Proteinuria por aumento de la permeabilidad tubular a proteínas de gran peso molecular (albúmina, globulina, transferrina y hemoglobina) Disminución del calcio urinario por aumento de su reabsorción tubular Vasoespasmo intrarrenal: mayor retención de sodio y agua, disminución tasa de filtración glomerular, oliguria secundaria Hiperuricemia: aumento en su producción, disminución de su excreción y aumento de su reabsorción en el túbulo proximal renal

Uso de biomarcadores:

La expresión anómala de los moduladores angiogénicos es importante en la patogenia de la lesión endotelial difusa y del aumento de la permeabilidad capilar, que son las características fisiopatológicas de la PE^{20,21}.

El trofoblasto isquémico, aumenta la producción de proteínas antiangiogénicas (sEng, sFlt-1) y reduce la producción de proteínas angiogénicas (VEGF, PlGF)²¹.

El uso de marcadores angiogénicos puede reducir el tiempo antes de la aparición del cuadro clínico e identificar a las mujeres con mayor riesgo de morbilidad materna y fetal.

Tanto sFlt-1 como PlGF, se han relacionado con el inicio y la gravedad de la PE. La relación sFlt-1/PlGF puede ser la mejor prueba para predecir tanto la PE como los resultados adversos perinatales. Tiene un valor predictivo negativo (VPN) muy alto (97,9%) para descartar PE en 14 días y resultados adversos maternos dentro de 14 días y un VPN de 94,3% para descartar PE en 4 semanas cuando el cociente es <38^{20,21}.

Se recomienda su uso en mujeres de alto riesgo de desarrollar PE, asintomáticas y por sobre las 20 semanas de edad gestacional. Se puede repetir la prueba cada 4 semanas^{22,23}.

Se recomienda también para excluir otras entidades como diagnóstico diferencial, por ejemplo: nefritis lúpica, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, trombocitopenia no HELLP, diabetes con nefritis, hígado graso^{22,23}.

La razón se puede utilizar hasta después de las 37 semanas para definir interrupción, aunque faltan estudios para deter-

minar si la inducción debe recomendarse o no en pacientes con una razón >85 y más de 37 semanas²³. En embarazos gemelares es confiable y reproducible su valor hasta las 29 semanas.

Valor entre 38-85: Estas pacientes requieren mayor vigilancia, eventualmente hospitalización según contexto clínico, y repetición de la prueba en 1-2 semanas²³.

Valor >85: Según el estudio ROPE, tiene un VPP del 74% para progresar a PE severa en 2 semanas en pacientes con sospecha de PE y menos de 34 semanas, por lo que se recomienda hospitalizar²³.

Un estudio prospectivo multicéntrico reciente publicado por Thadhani R. et al. en donde se evaluaron 1.014 mujeres con embarazo único entre las 24 y las 34+6 semanas, distribuidas en una cohorte de derivación (299 pacientes), demostró que un valor ≥ 40 , tiene un VPP del 65% y VPN del 96% para predecir el desarrollo de PE dentro de 2 semanas²⁴.

PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA

Su diagnóstico temprano puede mejorar los resultados maternos y fetales al garantizar un manejo adecuado que incluye administración de corticosteroides prenatales para la inducción de madurez pulmonar, tratamiento de la hipertensión severa, sulfato de magnesio para prevenir convulsiones, entre otros¹.

Para esto es necesario, en primera instancia, establecer controles más estrictos de las pacientes con factores de riesgo, en un policlínico de alto riesgo obstétrico, considerando los siguientes aspectos:

1. Toma seriada de presión arterial en todos los controles.

2. Proteinuria de 24 horas y exámenes de órgano blanco: (pruebas hepáticas, función renal, hemograma) en pacientes con antecedentes de síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) en embarazos previos o hipertensas crónicas.

3. Identificación temprana de factores de riesgo de PE¹:

-Factores de riesgo alto: no hay consenso sobre los criterios exactos que confieren alto riesgo. Sin embargo, es razonable utilizar los criterios respaldados por la ACOG: PE en el embarazo anterior sobre todo si es precoz y con mal resultado, diabetes mellitus 1 y 2, embarazo múltiple, hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido)¹.

-Factores de riesgo moderado: nuliparidad, IMC >30, antecedentes familiares de PE en madre o hermana, edad \geq 35 años, embarazo anterior con PEG, período intergenésico >10 años, embarazo por FIV, bajo nivel socioeconómico, etnia afroamericana¹.

-Infección por SARS-CoV-2: la infección por SARS-CoV-2 puede afectar diferentes vías moleculares como la angiogénesis, la hipoxia, la señalización inflamatoria, la activación de trombina o plaquetas y el desequilibrio de los péptidos vasoactivos. Una revisión sistemática de Conde-Agudelo y Romero publicada en enero del 2022, que incluyó 15.524 pacientes, demostró que la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo se asoció con un aumento significativo de probabilidades de PE (OR: 1,5, IC: 95%, 1,39-1,80; $p < 0,0001$), PE con criterios de severidad (OR 1,76; IC: 95%, 1,18-2,63), eclampsia (OR: 1,97; IC: 95%, 1,01-3,84) y síndrome HELLP (OR: 2,10; IC 95%, 1,48-2,97), siendo mayor el riesgo en pacientes sintomáticas versus asintomáticas¹⁵. Otro estudio, enfocado en demostrar la asociación de causalidad entre SHE e infección por SARS-CoV-2, encontró que en promedio el inicio del SHE ocurre 3,7 semanas post infección, lo que indica una fuerte asociación de causalidad²⁵. Estos hallazgos, son importantes de conocer ya que se requiere un control más estricto en las pacientes que hayan enfermado de COVID-19 durante el embarazo, con control seriado de presión arterial y proteinurias, no sólo por el riesgo de morbilidad materno fetal secundario a las complicaciones respiratorias sino también al riesgo de iniciar PE secundaria a la infección^{16,25}.

4. Inicio de ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas:

su uso profiláctico ha sido evaluado en diferentes estudios, mostrando una reducción modesta de riesgo de PE, mortalidad perinatal, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal. El mayor beneficio pareciera estar en embarazadas con

alto riesgo de desarrollar PE antes de las 37 semanas (>1:100) definido por un algoritmo de *screening* que combina factores maternos, presión arterial media, índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y marcadores bioquímicos: PAPP-A y PIGF) con una disminución del 62% de PE prematura como se demostró en el estudio ASPRE 2017, cuando es administrada en dosis de 150 mg por día vía oral, en la noche, desde las 11-14 semanas hasta las 36 semanas de edad gestacional, con bajo riesgo de efectos adversos maternos y fetales²⁶.

Si bien la estrategia del uso de aspirina basada en un algoritmo que combina factores de riesgo para el desarrollo de PE parece razonable, dichos algoritmos no han sido validados en todas las poblaciones, por lo que también puede utilizarse la estrategia por factores de riesgo individual. Así, la ACOG recomienda iniciar AAS con 1 factor de riesgo alto y con 2 moderados y también determina que esta debe iniciarse una dosis de 82 mg/día, entre las 12 y 28 semanas (idealmente <16 semanas)¹.

5. Otras medidas:

-Medidas generales: suplementación con calcio (mujeres embarazadas deben tener una ingesta diaria de calcio de 1gr/día), mantener peso adecuado, ejercicio al menos 3 veces a la semana¹.

-Heparina: una revisión sistemática publicada en el 2020, que incluyó 15 estudios y 2795 pacientes de alto riesgo (antecedentes de PE, restricción del crecimiento fetal, aborto, óbito fetal y alto riesgo de PE en *screening* del primer trimestre), encontró en el análisis de subgrupo que compara uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) versus HBPM+aspirina, resultando en una disminución significativa del riesgo de PE 38% y mayor aún si se asocia con aspirina (45%) y se inicia antes de las 16 semanas. También se demostró una reducción significativa en el riesgo de pequeño para la edad gestacional y muerte perinatal. Sin embargo, la calidad de los estudios incluidos fue evaluada como baja a moderada, con alta heterogeneidad, por lo que es necesario más estudios para confirmar estos hallazgos²⁷. Hasta la fecha no se recomienda utilizar de forma generalizada HBPM para prevenir PE; de decidir usarla, sería en un subgrupo de pacientes bien seleccionadas y explicándoles las limitaciones de los estudios existentes²⁷.

-L-arginina: aminoácido que actúa como sustrato utilizado por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOs) para la producción de óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador derivado del endotelio cuya producción parece ser defectuosa en pacientes que desarrollan PE, ya sea por una deficiencia relativa de arginina, por aumento de los inhibidores de óxido nítrico, aumento de sFlt-1 (que antagoniza a la NOs) y aumento de la sEng²⁸.

En un estudio publicado por Vadillo-Ortega F. et al. observaron que, en mujeres con embarazo único, con antecedentes de PE en embarazo anterior o PE en familiar de primer grado, al comparar el efecto de la suplementación con L-arginina+vitaminas antioxidantes con respecto a vitaminas antioxidantes solas y placebo (220 pacientes por rama). Se concluyó que, en mujeres con alto riesgo de PE, la suplementación dietética con L-arginina y vitaminas antioxidantes redujo significativamente el desarrollo de PE (RRA: 0,17, IC del 95%: 95%: 0,12 a 0,21). La suplementación con vitaminas antioxidantes por sí sola no redujo la aparición de PE. Se necesitan más estudios para replicar estos resultados y para identificar si se deben administrar la L-arginina sola o la combinación de L-arginina y vitaminas antioxidantes²⁸.

-Estatinas: se desconoce el mecanismo exacto de acción de la pravastatina, aunque se cree que está asociado con su capacidad para revertir el desequilibrio angiogénico específico del embarazo, el estrés oxidativo e inflamatorio y restaurar la salud endotelial global. Un estudio publicado por Constantine MM et al. que comparó la pravastatina 20 mg desde las 12-16+6 semanas versus placebo en pacientes con PE (10 pacientes por rama), demostraron la seguridad del fármaco en el embarazo, disminución significativa del riesgo de PE, PE severa y parto prematuro <37 semanas. Sin embargo, se necesitan estudios con mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos. Mientras tanto el uso de pravastatina en el embarazo sigue en fase de investigación²⁹.

No se recomienda el uso de suplemento de vitamina C, D, E, ácido fólico, omega 3 para la prevención de PE¹.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS

Las pacientes con hipertensión grave, $\geq 160/110$ mmHg, deben ser tratadas para prevenir las complicaciones vasculares como accidente cerebro vascular (ACV) o desprendimiento de placenta¹.

Medidas Farmacológicas

Un estudio Cochrane publicado por Abalos E et al., de 63 ensayos, que evaluó los efectos de la terapia antihipertensiva versus placebo en pacientes con hipertensión leve a moderada durante el embarazo, señaló que el tratamiento de mujeres embarazadas con hipertensión leve a moderada no redujo la incidencia de complicaciones como el desarrollo de PE, parto prematuro o mortalidad materna y fetal, sin embargo, en las pacientes tratadas se observó una disminución de la aparición de hipertensión severa³⁰.

El estudio CHIPS (*Control of Hypertension in Pregnancy Study*) de Magee LA et al. que incluyó pacientes hipertensas crónicas o portadoras de hipertensión gestacional entre las 14 a 33+6

semanas aleatorizadas a grupo control estricto (PAD objetivo 85 mmHg) versus un grupo control menos estricto (PAD objetivo 100 mmHg), no encontró diferencias en ambos grupos respecto a las tasas de PE. Sin embargo, el grupo de control menos estricto demostró un mayor riesgo de trombocitopenia y niveles elevados de enzimas hepáticas, marcadores de gravedad de la enfermedad. El grupo de control estricto además presentó menos crisis hipertensivas³¹.

ACOG recomienda el uso de beta bloqueadores y bloqueadores de los canales de calcio como agentes de primera línea para el tratamiento de la hipertensión:

Labetalol: un bloqueador mixto alfa y betaadrenérgico es el que más comúnmente se usa en el embarazo².

Pindolol y *metoprolol*: son menos estudiados pero su uso se considera aceptable como alternativa a las mujeres que usan metoprolol previo al embarazo².

Atenolol debe evitarse durante el embarazo ya que se asocia a restricción del crecimiento fetal (RCF) y bajo peso al nacer².

Nifedipino de liberación prolongada: es un bloqueador de los canales de calcio, es recomendado para su uso en el embarazo, reduce la presión arterial en una hora actuando más rápido y siendo más fácil de administrar que el labetalol².

Alfametildopa: ha sido ampliamente utilizado en embarazadas y con un historial de seguridad en el seguimiento, tiene, eso sí, efectos adversos como depresión.

La segunda línea de tratamiento incluye *diuréticos tiazídicos* e *hidralazina*. El uso de diuréticos tiazídicos puede estar asociado con una disminución de volumen significativa por lo que se recomienda una estrecha vigilancia ya que podría afectar el volumen de líquido amniótico y el crecimiento fetal, aunque esto no se ha demostrado en los estudios clínicos².

La *hidralazina* en el embarazo puede causar varios efectos secundarios asociados, que incluyen, hipotensión, cefalea, temblores y edema. También se asocia con taquicardia refleja y, por lo tanto, su uso se recomienda acompañado de un beta-bloqueador. Además, puede causar episodios de hipotensión extrema, lo que podría generar efectos adversos maternos y fetales².

Otros agentes, como la *clonidina*, se consideran de tercera línea en el manejo de la hipertensión².

En mujeres con hipertensión crónica sensible a la sal o enfermedad renal crónica y tasa de filtración glomerular reducida, los diuréticos se pueden usar de manera segura, aunque quizás

en dosis más bajas. Estudios recientes demuestran que pueden ser muy útiles y efectivos en la hipertensión postparto³.

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, inhibidores directos de la renina y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides están contraindicados en el embarazo debido a sus asociaciones significativas con anomalías e insuficiencia renal fetal, restricción del crecimiento fetal, malformaciones congénitas y muerte².

Medidas no Farmacológicas

El ejercicio moderado se puede continuar durante el embarazo, ACOG recomienda que 30 minutos de ejercicio moderado varios días a la semana pueden ofrecer beneficios a las embarazadas como la disminución del riesgo de desarrollar diabetes gestacional, PE, disminución del riesgo de feto pequeño para la edad gestacional, parto vaginal operatorio, cesárea, depresión post parto y favorecer la baja de peso en el postparto³.

La pérdida de peso y las dietas extremadamente bajas en sodio (<100 mEq/día) no se recomiendan para el tratamiento de la hipertensión en el embarazo y no ha mostrado beneficios³.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS HIPERTENSIVA O EMERGENCIA HIPERTENSIVA

Cifras tensionales ≥ 160 mmHg de PAS y/o 110 mmHg de PAD se asocian a complicaciones severas como hemorragia cerebral o infartos, es por esto que es muy importante el manejo farmacológico inmediato:

Labetalol e hidralazina por vía intravenosa (IV) son la elección para el manejo de la hipertensión grave de inicio agudo durante el embarazo y el postparto¹.

Nifedipino de acción inmediata también puede ser alternativa y se recomienda en caso de ausencia de accesos venosos¹.

Una revisión Cochrane de Duley L. et al. que incluyó 3.573 pacientes, no encontró diferencias significativas entre hidralazina y labetalol o entre hidralazina y bloqueadores de calcio en cuanto a eficacia y seguridad³².

La nitroglicerina endovenosa puede ser usada en aquellas pacientes con crisis hipertensiva y edema pulmonar².

Por otro lado, el sulfato de magnesio ha demostrado ser el mejor agente para prevenir la eclampsia en pacientes con PE severa durante el embarazo y el post parto. Su administración es en dosis de carga de 4 a 6 g seguido por una dosis de mantención de 1 a 2 g/hora. con un rango terapéutico de (4-8

mEq/L). Debe evitarse su uso en conjunto al nifedipino debido al riesgo de hipotensión sinérgica².

Los efectos adversos del sulfato de magnesio (depresión respiratoria y paro cardíaco) provienen en gran medida de su acción como relajante del músculo liso. Los reflejos tendinosos profundos se pierden con un nivel de magnesio sérico de 7 mEq/L, la depresión respiratoria ocurre con 10 mEq/L y el paro cardíaco con 25 mEq/L. Debido a esto siempre se deben revisar los reflejos tendinosos profundos, para evitar una toxicidad más grave. La reversión de los efectos tóxicos se realiza con gluconato de calcio al 10% usando 10 ml de solución endovenosa en 3 minutos¹.

Las benzodiazepinas y la fenitoína sólo se justifican cuando el sulfato de magnesio está contraindicado (miastenia gravis, hipocalcemia, insuficiencia renal severa, isquemia cardíaca, bloqueo cardíaco o miocarditis) o no está disponible¹.

En el estudio Magpie publicado por Altman D. et al., un ensayo aleatorio controlado con placebo que incluyó 10.110 participantes, la tasa de convulsiones se redujo en general en más de la mitad con este tratamiento. En una revisión sistemática posterior que incluyó el estudio Magpie y otros cinco estudios, el sulfato de magnesio en comparación con el placebo redujo a más de la mitad el riesgo de eclampsia (RR, 0,41; IC del 95%, 0,29-0,58), el riesgo de desprendimiento de placenta (RR, 0,64; IC 95%, 0,50-0,83), y el riesgo de mortalidad materna, aunque no significativamente (RR, 0,54; IC 95%, 0,26-1,10). No hubo diferencias en la morbilidad materna ni en la mortalidad perinatal³³.

MANEJO EXPECTANTE DE LA PREECLAMPSIA SEVERA

Hay que tener siempre presente que el tratamiento definitivo de las pacientes con PE severa es la interrupción del embarazo. Por esto es importante siempre sopesar el riesgo de la prematuridad con las complicaciones maternas y fetales asociadas a la prolongación del embarazo.

El manejo expectante de la PE incluye una evaluación clínica materna en busca de signos clínicos de severidad además de exámenes de laboratorio: hemograma, perfil hepático, función renal, ácido úrico, índice proteinuria/creatinuria y proteinuria de 24 h. Además de una evaluación de bienestar fetal que incluya estimación de peso fetal, evaluación de líquido amniótico y Doppler fetal en caso de ser necesario^{1,2}.

El manejo va a depender del resultado de las pruebas de laboratorio, condiciones clínicas de la madre y el feto y la edad gestacional^{1,2}.

El seguimiento consiste en ultrasonografías seriadas para determinar el crecimiento fetal, seguimiento estrecho de la pre-

sión arterial y pruebas de laboratorio semanales para determinar la presencia de una PE severa o alguna complicación como: eclampsia, síndrome HELLP, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento fetal y muerte fetal. La frecuencia de estas pruebas puede modificarse según los hallazgos clínicos y los síntomas del paciente¹.

Frente al diagnóstico de PE severa, se debe inducir maduración pulmonar con corticoides en edades gestacionales menores a 34 semanas y balancear el riesgo de la interrupción y morbilidad por prematuridad versus los riesgos intrínsecos de la PE en este período, manteniendo un manejo expectante si la condición materna y fetal es estable¹.

Dos ensayos controlados aleatorizados de parto versus manejo expectante de la PE severa de pretérmino de Odendaal HJ et al. y de Sibai BM et al. demostraron que el manejo expectante hasta las 32 y 34 semanas se asocia con una mayor edad gestacional al momento del parto, prolongando el embarazo de 1 a 2 semanas con mejores resultados neonatales y bajo riesgo materno^{34,35}, lo que fue corroborado por una revisión Cochrane publicado por Churchill D et al.³⁶.

Durante el manejo expectante, se recomienda el parto en cualquier momento en que se produzca deterioro de la condición materna o fetal. Este no debe retrasarse por la administración de corticoides en el período de prematuro tardío (> a 34 semanas), ya que las complicaciones maternas y fetales superan los riesgos de nacer a esta edad gestacional¹.

El ensayo HYPITAT realizado por Koopmans CM et al. incluyó mujeres las que con hipertensión gestacional y PE sin características graves fueron asignadas a manejo expectante o inducción del trabajo de parto a partir de las 36 semanas mostró que las pacientes que a las 36 semanas se sometieron a la inducción del parto tuvieron una reducción significativa de los resultados maternos adversos como síndrome HELLP, eclampsia, edema pulmonar y desprendimiento de placenta (RR, 0,71; IC 95 %, 0,59-0,86) sin diferencia en los resultados adversos neonatales o tasa de cesárea³⁷.

En pacientes con hipertensión gestacional o PE sin características de severidad a las 37 semanas de gestación o más, se recomienda el parto en lugar del manejo expectante al momento del diagnóstico¹.

VÍA DE PARTO

La vía de parto en las pacientes con PE debe determinarse por consideraciones obstétricas de rutina, teniendo en consideración que la inducción de parto en las pacientes con PE severa o HELLP no es contraindicación, siendo menos probable que se logre un parto vaginal a menor edad gestacional, por lo que la decisión debe ser considerando el estado de gravedad de la paciente y la probabilidad de progresión de la inducción y parto vaginal¹.

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

La anestesia regional sigue siendo la elección para las pacientes con PE en trabajo de parto o que serán sometidas a una cesárea, sin embargo, estudios retrospectivos la consideran riesgosa con niveles plaquetarios <70.000 ya que aumenta el riesgo de hematoma epidural.

CONCLUSIÓN

El síndrome hipertensivo del embarazo involucra diferentes trastornos hipertensivos con manifestaciones clínicas que varían desde pacientes asintomáticas hasta pacientes graves con falla multiorgánica y elevada morbimortalidad materno fetal. Por lo anterior, es de suma importancia, el *screening* en población de riesgo para así optimizar el control estricto y multidisciplinario en aquellas pacientes con alto riesgo de desarrollar esta condición en el embarazo actual.

El manejo con drogas antihipertensivas debe ser individualizado considerando perfil de seguridad del fármaco y fenotipo de la paciente de manera de lograr el mejor control posible de las cifras tensionales y evitar así, complicaciones secundarias.

Pese al avance investigativo en materia de nuevas terapias y estrategias para tratar esta condición, aún sigue siendo una de las principales patologías causantes de morbimortalidad materno fetal a nivel mundial.

Declaración de conflicto de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492-1495. doi: 10.1097/AOG.0000000000003892
- Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiol Clin.* 2021;39(1):77-90. doi: 10.1016/j.ccl.2020.09.005
- Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Kidney in Heart Disease Science Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2022;79(2):e21-e41. doi: 10.1161/HYP.000000000000208. Erratum in: *Hypertension.* 2022;79(3):e70.
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
- Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51(4):970-975. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607
- Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:64-71. doi: 10.1016/j.preghy.2018.11.003
- Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 2007;71(10):977-984. doi: 10.1038/sj.ki.5002175
- Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(5):827-37. doi: 10.1053/beog.2000.0122
- Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol.* 2009;183(11):7023-7030. doi: 10.4049/jimmunol.0901154.
- Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(11):891-894. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14436.x
- McGinnis R, Steinhorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, Bumpstead S, et al.; FINNPEC Consortium; GOPEC Consortium, Dominiczak AF, Gjessing HK, Casas JP, Dudbridge F, Walker JJ, Pipkin FB, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet.* 2017;49(8):1255-1260. doi: 10.1038/ng.3895
- van Dijk M, Thulluru HK, Mulders J, Michel OJ, Poutsma A, Windhorst S, Kleiverda G, Sie D, Lachmeijer AM, Oudejans CB. HELLP babies link a novel lincRNA to the trophoblast cell cycle. *J Clin Invest.* 2012 Nov;122(11):4003-11. doi: 10.1172/JCI65171.
- Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, Zsengeller Z, Edmunds L, Jayabalan A, et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension.* 2012;59(2):256-264. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182170.
- Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C, Redman CW, Sargent IL. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PLoS One.* 2013;8(2):e56754. doi: 10.1371/journal.pone.0056754
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):7-22. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.040
- Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68-89.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009
- Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, Geusens N, Hubner N, Schulz H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension.* 2011;58(1):77-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.17134
- Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenina L, et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med.* 2011;8(3):e1001013. doi: 10.1371/journal.pmed.100101
- Vaught AJ, Braunstein EM, Jasem J, Yuan X, Makhlin I, Eloundou S, et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI Insight.* 2018;3(6):e99128. doi: 10.1172/jci.insight.99128
- O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-103.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034
- Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42-50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003
- Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
- Rana S, Salahuddin S, Mueller A, Berg AH, Thadhani RI, Karumanchi SA. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:100-106. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.00
- Thadhani R, Lemoine E, Rana S, Costantine MM, Calsavara VF, Boggess K, et al. Circulating Angiogenic Factor Levels in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *NEJM Evid* 2022;(12). doi: 10.1056/EVIDoa2200161
- Rosenbloom JI, Raghuraman N, Carter EB, Kelly JC. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(6):623-624. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.001
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559
- Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Lurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1126-S1144.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.006
- Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;342:d2901. doi: 10.1136/bmj.d2901

29. Costantine MM, West H, Wisner KL, Caritis S, Clark S, Venkataramanan R, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Centers (OPRC) Network, Bethesda, MD. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):666.e1-666.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.018
30. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4
31. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al.; CHIPS Study Group*. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension.* 2016;68(5):1153-1159. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.0786
32. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7):CD001449. doi: 10.1002/14651858.CD001449.pub3.
33. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al.; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9321):1877-1890. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08778-0.
34. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1990;76(6):1070-1075.
35. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):818-822. doi: 10.1016/0002-9378(94)90104-x.
36. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 26;(7):CD003106. doi: 10.1002/14651858.CD003106.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD003106.
37. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al.; 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(9694):979-988. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60736-4.