

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Trabajo de Tesis Doctoral

Trastornos hipertensivos del embarazo: Redefiniendo puntos de corte y clasificación.

Tesista: Walter Espeche. **Directora:** Irene L. Ennis

2022

-Agradecimientos-

La realización de este trabajo de Tesis fue producto de muchos años de esfuerzo, estudio y dedicación. No obstante, nada de ello hubiera sido posible sin el acompañamiento incondicional de muchos seres que, desde su lugar, fueron pilares fundamentales para su desarrollo y concreción.

El inicio de este gran “viaje científico” se remonta al estímulo que me generó el haber pasado por la residencia de Clínica Médica del Hospital San Martín de La Plata y, principalmente, a quienes me inculcaron valores esenciales, como lo son el esfuerzo, compañerismo y trabajo en equipo. Gracias Martín Ciappa, Carlos “Pilu” Dulbecco, Juan Porto, Eliseo Ferrari y Horacio Carbajal.

Luego, existió quien de manera humilde y generosa me enseñó y caminó conmigo el apasionante mundo de la investigación, demostrando que “todo se puede”. Gracias a mi maestro y amigo, Martín Salazar.

Y finalmente, quien me insistió, estimuló, enseñó, acompañó día a día, y trabajó en esta Tesis como si fuese propia, a mi gran amiga Irene Ennis.

La Tesis tiene un actor principal, un grupo de pacientes sin el cual no hubiera sido posible realizar el estudio de investigación. Gracias a “mis embarazadas”, como las llamamos en la Unidad de enfermedades cardiometabólicas.

Por último, pero lo primero que existe en mi vida, dedico un agradecimiento especial a quienes estuvieron a mi lado, en los buenos y malos momentos. A mis viejos, Oscar y Estela, quienes con su ejemplo me enseñaron que el trabajo, el sacrificio, el respeto y la humildad, son los valores esenciales de la vida. A mis hermanos: Marcelo, quien me acompañó e inculcó la seriedad, y Fernando quien me regaló, hasta el momento de su partida, los mejores momentos de mi infancia-adolescencia, demostrándome que la vida es una sola y hay que enfrentarla siempre con una sonrisa. Y finalmente, a los 3 amores de mi vida: Melisa, Santino y Lucía, quienes me alegran día a día, y me muestran el camino correcto por donde se llega a la felicidad.

A todos, y cada una de las tantas personas que compartieron momentos en mi vida personal y laboral (amigos, familiares, colegas) esta Tesis va dedicada.

. -Resumen-

En esta Tesis proponemos valores de la presión arterial (PA) en embarazadas de alto riesgo como posibles puntos de corte, diferentes a los tradicionalmente establecidos, para definir hipertensión arterial (HA). Por otro lado, también proponemos una nueva clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo, que actualmente, según las recomendaciones internacionales, se clasifican simplemente en HA crónica e HA gestacional de acuerdo con la aparición de la HA antes o después de las 20 semanas de gestación.

Nuestra hipótesis es, por un lado, que los puntos de corte para definir HA en la embarazada no deben ser 140-90 mmHg, como son los utilizados para definir HA en la población general; ya que los mecanismos fisiológicos que regulan la PA en las mujeres embarazadas son diferentes. Por otro lado, creemos que existen embarazadas que, en la primera mitad del embarazo (< 20 semanas de gestación) tienen HA enmascarada (PA normal en el consultorio y elevada en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial -MAPA-). Por lo tanto, si posteriormente durante el transcurso del embarazo se comprueban valores elevados de PA, no son verdaderas HA gestacionales como si lo son, aquellas embarazadas en las que las determinaciones de la PA por ambos métodos (consultorio y MAPA) son normales y solo se detecta el aumento de la PA posterior a las 20 semanas de gestación y que retorna a valores normales luego del parto. Estas últimas tendrían HA gestacional verdadera, mientras que en aquellas embarazadas con HA enmascarada antes de las 20 semanas correspondería diagnosticar Pseudo HA gestacional.

Con esta preocupación y con el objetivo de obtener información que respalde la hipótesis de este trabajo de investigación se estudió a mujeres embarazadas derivadas del consultorio de alto riesgo del servicio de Obstetricia del Hospital San Martín de La Plata, a partir de las 10 semanas de gestación hasta la finalización del embarazo. Se realizaron mediciones de la PA en consultorio y ambulatorias antes de las 20 semanas de gestación. Mientras que, durante la segunda mitad del embarazo, además del seguimiento clínico se realizó una evaluación bioquímica exhaustiva.

El marco teórico y las justificaciones que nos llevaron a pensar en esta Tesis y desarrollar nuestra hipótesis de trabajo, se desarrollan en el capítulo 1.

La forma en que desarrollamos el plan de Tesis para la evaluación, diseño y recolección de los datos se describe en el capítulo 2 para finalmente poder analizarlos tal como se presenta en el capítulo 3.

En el capítulo 4 se discuten los hallazgos y comparan con los publicados en la bibliografía. Las conclusiones de la Tesis se presentan en el capítulo 5.

-Manejo ético de la información-

Los datos e información de esta Tesis fueron extraídos de pacientes atendidas durante los últimos 10 años en la Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas del Hospital San Martín de La Plata, con la intención de acompañar, controlar y mejorar la atención durante todo su embarazo. Ellas prestaron su consentimiento para que la información fuese utilizada en forma anónima y con el resguardo de identidad, tanto de ellas como de sus hijos. El proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética Médica Central de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de la Plata, siguiendo todas las recomendaciones de la legislación actual y bajo las normas de Helsinki.

-INDICE-

Capítulo 1: Introducción y Marco teórico

Sección 1: Fundamentos teóricos y justificación.

1.1.1: Hipertensión arterial: definición, epidemiología y morbimortalidad.

1.1.2. Mediciones de la Presión Arterial y fenotipos.

Sección 2: Técnicas y escenarios de medición de la Presión arterial.

1.2.1. Presión arterial en consultorio.

1.2.2. Medición de la presión arterial fuera del consultorio.

1.2.3. Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA).

1.2.4. Monitoreo Domiciliario de la Presión Arterial (MDPA).

1.2.5. MAPA vs MDPA.

Sección 3: Comportamiento de la Presión Arterial en la embarazada.

1.3.1. Mecanismos fisiopatológicos que regulan la Presión Arterial durante el embarazo normal y la Preeclampsia.

1.3.2. Clasificación de los trastornos hipertensivos en la mujer embarazada:

Sección 4: Hipótesis.

1.4.1. Pregunta de investigación.

1.4.2. Objetivos.

Capítulo 2: Metodología

Sección 1: Diseño del estudio:

2.1.1. Tipo de estudio

2.1.2. Población.

Sección.2. Recolección de los Datos.

Sección 3: Descripción Operacional de las Variables.

Sección 4: Análisis de Datos.

Capítulo 3: Resultados

Sección 3.1: Descripción de resultados

3.1.1. Descripción de la muestra.

3.1.2. Características clínicas maternas-fetales y prevalencias de los trastornos hipertensivos del embarazo.

3.1.3. Nuevos puntos de corte.

3.1.4. Comparaciones de nuevos y viejos puntos de corte.

3.1.5. Clasificaciones tradicionales y nuevas clasificaciones propuestas.

3.1.6. Prevalencia de complicaciones maternas y fetales de acuerdo con las clasificaciones tradicionales y nuevas.

3.1.7. Riesgo para el desarrollo de preeclampsia de acuerdo con las clasificaciones nuevas propuestas y con las tradicionales.

Capítulo 4: Discusión.

Capítulo 5: Conclusiones.

-Capítulo 1: Introducción y Marco teórico-

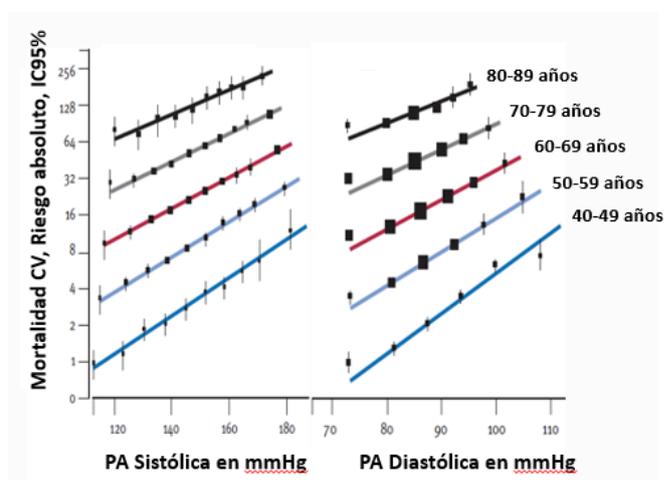
Sección 1: Fundamentos teóricos y justificación.

1.1 Hipertensión arterial (HA): definición, epidemiología y morbimortalidad

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de muerte en la Argentina. De las casi 300.000 defunciones anuales ocurridas durante el período 2017-2019, aproximadamente 90.000 correspondieron a enfermedades del aparato cardiovascular, lo que da una tasa de 230-240 cada 100.000 habitantes por año, más alta en los varones (235,9 a 248,6) que en las mujeres (224,2 a 231,1) [1]. El desarrollo de las ECV se debe a la combinación de factores de riesgo no modificables (sexo, edad, carga genética) y modificables (tabaquismo, HA, diabetes, dislipemias). Sin embargo, el factor de riesgo, con mayor carga en el desarrollo de las ECV, es la HA. Esto fue demostrado en nuestro país por Rubenstein y colaboradores, determinando que la HA representa el 37,5% de la carga del desarrollo de ECV evaluado a través de los años de vida perdidos. Luego, es seguida por las dislipemias y la diabetes con el 16,6% y 13,9%, respectivamente. [2]

Es importante recordar que la presión arterial (PA) y el riesgo de padecer una ECV están asociados con una relación del tipo “dosis-respuesta” [3,4], de manera fuerte, continua e independiente, aún en el rango de los valores de PA considerados normales u óptimos (< 120/80 mm Hg). (**Figura 1**) [4,5]

Figura 1. Riesgo de mortalidad cardiovascular de acuerdo a valores de PA sistólica y diastólica.

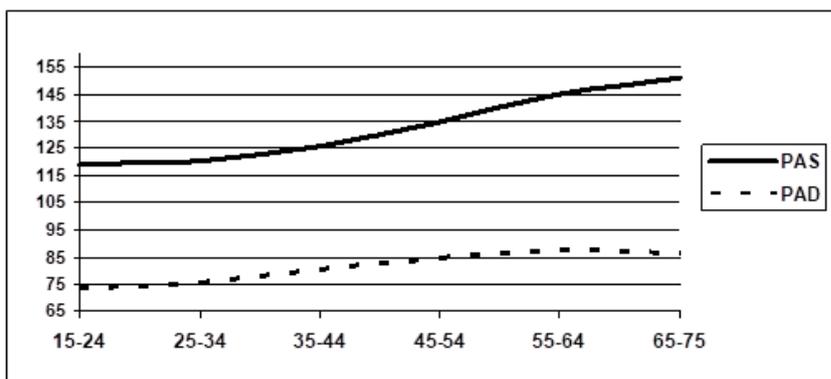


Adaptado de Lewington S y col.[4]

Las evidencias del efecto que la PA tiene sobre el riesgo cardiovascular provienen de estudios prospectivos poblacionales sobre morbilidad y mortalidad por infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal terminal; y de estudios con asignación al azar sobre la eficacia de la terapéutica antihipertensiva para reducir estas morbilidad y mortalidad. [6-8] Deben diferenciarse los riesgos absolutos (número de eventos en un período), relativo (relación entre los eventos de grupos diferentes) y atribuible (número de eventos en un grupo poblacional atribuibles a un factor de riesgo). Los riesgos absoluto y relativo de un individuo (o grupo) comparado con otro dependen de sus valores absolutos de PA, es decir que, a mayor PA mayor riesgo. En cambio, el riesgo de una población (riesgo atribuible) depende de los valores de la PA y de la prevalencia de los distintos estadios de HA en dicha población. Por lo tanto, como sólo una minoría de la población tiene la PA muy alta, la mayor parte del riesgo atribuible a la PA lo explican los valores considerados aún normales o levemente elevados. En este sentido, cabe destacar que en un estudio de cohortes realizado en nuestro medio en individuos no hipertensos se halló que el aumento absoluto de la PA en 10 años fue mayor en aquellas personas que al inicio del estudio tenían valores más bajos de PA [9]. Este hecho enfatiza la imperiosa necesidad de implementar medidas de prevención primaria sobre la comunidad entera y no solamente en quienes tienen valores de PA considerados limítrofes o altos.

En la Argentina, como en las comunidades desarrolladas y en vías de desarrollo, los valores de PA sistólica (PAS) aumentan con la edad, incluso en los grupos etarios más viejos; en cambio la PA diastólica (PAD) se incrementa hasta los 60 años, aproximadamente, y luego se mantiene estable o desciende levemente (**Figura 2**) [10].

Figura 2. Presiones arteriales sistólica, diastólica y del pulso según la edad.



Adaptado de Echeverría RF. y cols. [10].

Lamentablemente, la información sobre incidencia de HA es muy escasa. Cornoni y cols. [11] hallaron incidencias de 1,19 a 4,18% por año en los varones y de 0,8 a 4,3% por año en las mujeres, según el grupo etario. Seccareccia y cols. [12] hallaron 5 % por año en los varones de 40 a 59 años. La incidencia de HA es mayor en las personas con valores normales altos de PA, conforme avanza su edad. En ellos, en el estudio Framingham, se observó una progresión de 15-20% luego de 4 años [13]. Esta mayor incidencia en los sujetos categorizados como normales altos también fue encontrada en nuestro medio, siendo el riesgo de convertirse en hipertensos aproximadamente tres veces mayor en este grupo con respecto a los individuos clasificados según su PA como "óptimos" [9]. Mientras que el riesgo de ser hipertenso a corto plazo es adecuadamente reflejado por la incidencia, el riesgo a largo plazo es visto más claramente por el riesgo en vida (riesgo de desarrollar HA durante los años restantes de vida). Como se mencionó, dado el incremento constante de la PAS con la edad, potencialmente todos seremos hipertensos si vivimos lo suficiente, pero con qué rapidez lo seremos está relacionado con los niveles de la PA actuales. Así, en los sujetos de 65 años, el riesgo estimado de desarrollar HA en 4 años fue 50% si tenían 130-139/85-89 mm Hg y 26% si su PA era 120-129/80-84 mm Hg [14].

Teniendo en cuenta que la PA aumenta con la edad, que la relación de la PA con las ECV es continua y que, la HA representa el factor de riesgo con mayor carga sobre el desarrollo de las ECV, es fácil comprender que para el diagnóstico de HA se necesite encontrar un punto de corte a partir del cual, el accionar con medidas farmacológicas produzca un beneficio en la salud cardiovascular con respecto a no implementar ninguna medida farmacológica. Por lo tanto, la HA, por consenso y de acuerdo con los resultados de ensayos clínicos controlados, se define como valores persistentemente elevados de PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg [15].

1.2. Mediciones de la PA y fenotipos.

1.2.1. Técnicas y escenarios de medición de la PA.

El manejo adecuado de la HA comienza inexorablemente con la medición adecuada de la PA. En relación con ello, existen distintos escenarios en los cuales la PA puede ser medida, con indicaciones, ventajas y desventajas específicas. Tradicionalmente la medición de la PA en la práctica clínica se realizó utilizando un esfigmomanómetro de mercurio y empleando la técnica auscultatoria de los ruidos de Korotkoff.

1.2.1.1. PA en consultorio (PAC).

Estas mediciones han sido tradicionalmente el “estándar de oro” para definir HA, siendo las utilizadas en la mayor parte de los ensayos clínicos de los que surge la evidencia científica en HA. Sin embargo, la PAC es poco reproducible, tiene menor valor pronóstico que la PA medida fuera del consultorio y está sujeta a múltiples sesgos, como la reacción de alarma y el redondeo preferencial del último dígito hacia 0 o 5 cuando se utiliza el método auscultatorio [16]. A pesar de estas limitaciones, continúa siendo una herramienta útil para el tamizaje masivo inicial, que posteriormente requerirá confirmación por otros métodos.

- Equipos y procedimientos para medir la PA. Aunque el uso del esfigmomanómetro de mercurio está prohibido en nuestro país por el riesgo de contaminación ambiental (Resolución Ministerial N.º 274/10), se utiliza en la práctica médica para testear a los otros equipos, automatizados o no. Una alternativa es el tensiómetro híbrido, que también utiliza el método auscultatorio y combina las características de un equipo electrónico con uno de mercurio, utilizando una columna de mercurio simulada a través de una pantalla o monitor digital. Otra opción, entre los equipos que utilizan el método auscultatorio, es el tensiómetro anerode, que requiere ser calibrado al menos cada 6 meses o 400 mediciones. Por último, existen también equipos oscilométricos validados automáticos para su uso en consultorio. Dado que los equipos oscilométricos son menos precisos en la medición de la PA en aquellos pacientes con fibrilación auricular [17], la medición de la PAC con método auscultatorio tendría un especial papel en estos pacientes. (**Figura 3**)

Figura 3. Equipos para medición de la PA.



Esfigmomanómetro de mercurio



Tensiómetro anaeroide



Tensiómetro automático

- Brazaletes y técnica: La cámara del brazalete debe cubrir, al menos, dos tercios de la longitud del brazo y 80% de su circunferencia. En la tabla 1 se muestran los tamaños de la cámara recomendados según la circunferencia del brazo y en la **Figura 4** se detallan los recaudos que se deben tomar al momento de realizar las mediciones de la PA.

Tabla 1. Tamaño de la cámara del esfigmomanómetro según circunferencia del brazo [18]

Circunferencia del brazo (cm)	Tamaño de la cámara del brazalete (cm)
22 a 26	12 x 22
27 a 34	16 x 30
35 a 44	16 x 36
45 a 52	16 x 42

Figura 4. Recomendaciones para una correcta medición de la Presión arterial [18].



Figura adaptada de Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial- Sociedad Argentina de Cardiología y Federación Argentina de Cardiología 2018 [18]

1.2.1.2. Medición de la presión arterial fuera del consultorio

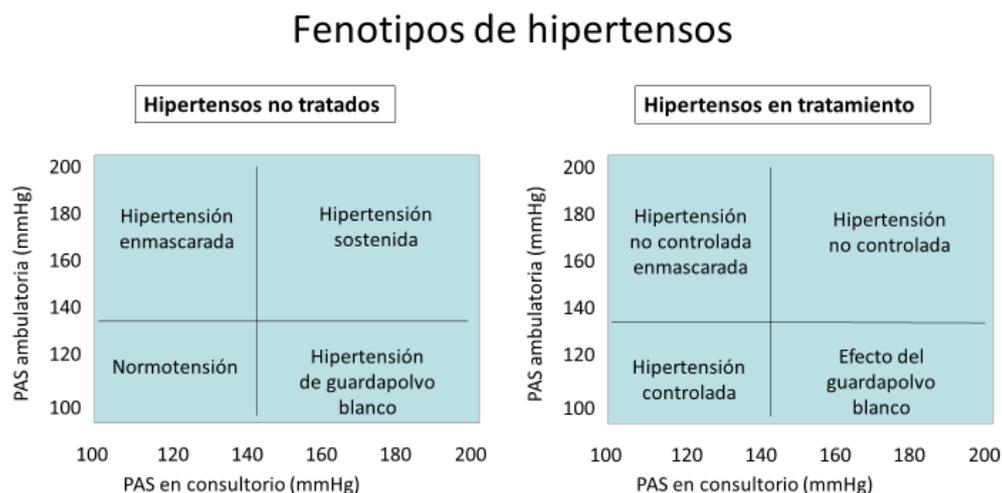
En la actualidad sabemos que no todos quienes miden la PAC o en ámbitos de atención de la salud cumplen las recomendaciones para asegurar una medición fiable (resumidas en la **Figura 4**), ni tampoco realizan el número de mediciones necesario para reducir los errores debidos a la variabilidad de la PA. Por estos motivos, si bien las mediciones en el consultorio son el cimiento del conocimiento actual sobre la morbimortalidad relacionada con la PA, puede ser necesario en algunas oportunidades complementar las mediciones tradicionales con mediciones fuera del consultorio.

Los procedimientos reconocidos para medir la PA fuera del consultorio son el monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA) y el monitoreo domiciliario de la PA (MDPA) [18]. Ambos permiten realizar múltiples mediciones lejos del ambiente médico y de ese modo acercarse a valores de PA más confiables. Las mediciones fuera del consultorio han contribuido también al diagnóstico y al seguimiento de la HA así como a mejorar el valor pronóstico de las mediciones tradicionales en el consultorio. Por eso, actualmente existen algunas indicaciones para realizar estas mediciones con el fin de confirmar o descartar el diagnóstico de HA, con algunas ventajas y limitaciones específicas para cada una de ellas (Véase más adelante la Tabla 4) [18].

De acuerdo con los resultados obtenidos en diferentes escenarios de medición, la PA puede clasificarse tanto en individuos bajo tratamiento farmacológico como en aquellos sin tratamiento farmacológico como se muestra en la **Figura 5** [17,18].

Las prevalencias de los distintos fenotipos de HA han ido incrementándose en los últimos años especialmente con el aumento del conocimiento de las situaciones especiales en las que, las mediciones del consultorio pueden arrojar valores inferiores a las ambulatorias [19]. Estas condiciones, sean en hipertensos tratados o no, representan ~ 20%, mientras que la prevalencia de la situación inversa (HA-GB) es ~ 30%. Por lo tanto, es importante resaltar que, cerca de la mitad de las mediciones de la PA realizadas en el consultorio pueden ser discordantes con respecto a las mediciones ambulatorias (HA enmascarada -HA-EN- o HA-GB) [19,20].

Figura 5. Fenotipos de HA en tratados y no tratados con fármacos antihipertensivos.



1.2.1.3. MAPA.

Es una técnica de medición automática de la PA. Se realiza con el individuo desenvolviéndose en su vida usual, respetando los quehaceres diarios, en lo posible en un día laborable. Se mide en el brazo no dominante y el único recaudo técnico es que, durante el momento exacto de cada medición, se debe procurar no mover el brazo que porta el manguito.

El estudio dura 24 horas y la frecuencia de las mediciones se programa, usualmente cada 10 minutos durante el día (período de vigilia) y cada 30 minutos durante la noche (período de sueño). La duración de estos períodos se adecua a los horarios de actividad y reposo de cada individuo. Existen aparatos validados que cumplen con las normas internacionales como se detallan en el sitio www.dableducational.org o en el sitio web de la Sociedad Británica de HTA (www.bhsoc.org) [17,18]. Para que el estudio tenga validez se debe efectuar al menos una medición por hora, y obtener al menos el 70% de las mediciones sin errores. Además, se necesita que el individuo consigne las actividades realizadas durante el estudio (cena, despertar, ejercicio, siesta, ingesta de la medicación, etc.) para analizar y relacionar estos eventos con los valores de la PA.

El informe automático del estudio mostrará el promedio general de la PA y el correspondiente a los períodos diurno y nocturno (**Figura 6**) [21]. Para el diagnóstico o para el control de la HA se utilizarán los valores de referencia de la Tabla 2.

Figura 6. Resumen de valores de PA por períodos de un MAPA.

Resumen General						
	FROM	EST	MIN	MAX	Base	
Sistólico	147	11.20 mmHg	127	170	(20:12 Miér)	9.3 %
Diastólico	89	8.31 mmHg	66	103	(20:12 Miér)	11.9 %
PAM	111	10.56 mmHg	84	131		13.0 %
Presión Pulso	58	6.14 mmHg	47	57		
Frecuencia cardíaca	70	4.46 lpm	63	77		
Porcentaje de Sistólico sobre límite:				100.0 %	100.0	
Porcentaje de Diastólico sobre límite:				94.1 %	96.7 %	
Período(s) de despertar 05:00 - 06:00						
Sistólico	152	9.99 mmHg	139	170	(20:12 Miér)	
Diastólico	93	5.48 mmHg	87	103	(20:12 Miér)	
PAM	116	6.90 mmHg	108	131		
Presión Pulso	59	6.42 mmHg	48	67		
Frecuencia cardíaca	71	4.72 lpm	63	77		
Porcentaje de lecturas sistólicas > 135 mmHg				100.0 %	100.0	
Porcentaje de lecturas diastólicas > 85 mmHg				100.0 %	100.0	
Período(s) de sueño 00:00 - 06:00						
Sistólico	138	7.63 mmHg	127	148	(01:42 Jue)	
Diastólico	82	7.88 mmHg	68	90	(03:12 Jue)	
PAM	101	8.50 mmHg	84	108		
Presión Pulso	56	5.85 mmHg	47	61		
Frecuencia cardíaca	69	4.22 lpm	63	74		

Ejemplo de un registro de MAPA: Período de 24hs, diurno y nocturno de un MAPA.

Tabla 2. Valores de PA de referencia para el MAPA

Período	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
24 horas	125-130	80
Día	130-135	85
Noche	120	70
MDPA	135	85

Otras informaciones que proporciona el MAPA son: patrón de comportamiento del ritmo circadiano de la PA (**Figura 7**), incremento matutino de la PA (en las dos primeras horas posteriores al despertar; considerándose patológico un incremento > 10% de la PA media), carga hipertensiva (porcentaje de registros por encima de la PA normal; considerándose patológico cuando superan el 30%) y la variabilidad propiamente dicha (variabilidad positiva: cuando supera 10% del desvío estándar de la PAS, tanto en el promedio general como en el diurno). Esta información adicional tiene valor solamente experimental ya que aún no hay una clara evidencia que sustente que se relaciona con la morbimortalidad cardiovascular.

Figura 7. Registro de la PA obtenido en un MAPA.

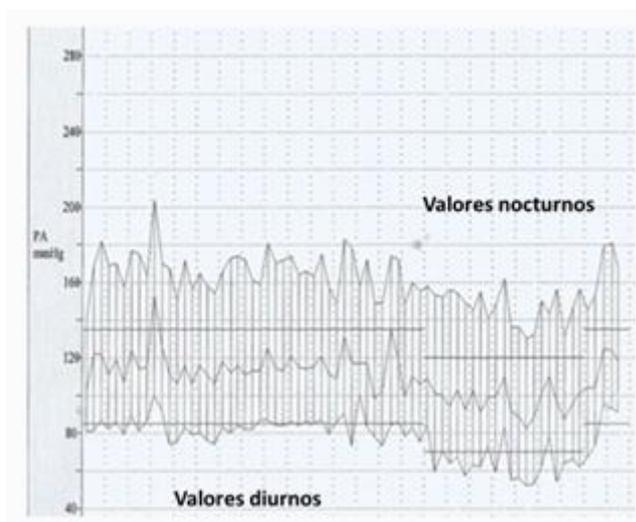


Gráfico en el que se puede observar el ritmo circadiano de la PA en el registro de un MAPA.

El comportamiento usual de la PA, denominado “patrón dipper”, implica un descenso de la PA media (PAM) durante el sueño de 10-20% respecto de los valores diurnos [22]. Si el resultado es diferente se considera que el ritmo circadiano se encuentra alterado denominándose: “patrón non-dipper” si el descenso es <10%, “hiper-dipper” si el descenso es >20% y “dipper reverso” si la PAM nocturna supera a la diurna.

Para no confundir las alteraciones del ritmo circadiano de la PA con comportamientos provocados por otros estados patológicos y fisiológicos (HA secundaria, “non sleepers”, etc.) es de crucial importancia que el promedio nocturno de la frecuencia cardiaca muestre un descenso de al menos 10% respecto del período diurno.

Las posibles razones para la ausencia de la caída nocturna de la PA son alteraciones del sueño, apnea obstructiva del sueño, obesidad, ingesta elevada de sal en individuos sal sensibles, hipotensión ortostática, disfunción autonómica, enfermedad renal crónica, neuropatía diabética y edad avanzada. En estudios recientes que evaluaron la PA diurna y nocturna con el mismo modelo estadístico se observó que la PA nocturna y la HA nocturna se relacionan con mayor daño cardiovascular [23]. Este último dato sugiere la necesidad de evaluar la PA nocturna en los hipertensos “aparentemente controlados” durante el día, que aun así persisten con daño cardiovascular.

1.2.1.4. MDPA.

Esta forma de registro consta de mediciones automáticas, realizadas por el propio paciente, que brindan información útil de los valores de la PA durante lapsos prolongados. La diferencia con el automonitoreo (mediciones realizadas por el propio paciente en forma ocasional) reside en que el MDPA tiene estandarizadas las mediciones con aparatos validados (listados en el sitio www.dableducational.org o en www.bhsoc.org) con el fin de poder tomar decisiones terapéuticas [17,18].

Las recomendaciones son: medir la PA al menos 2 veces, separadas por 1-2 minutos, por la mañana después de orinar y antes de desayunar y de tomar la medicación antihipertensiva. Repetir las mediciones por la noche, antes de cenar y de la toma de antihipertensivos [23]. Estas mediciones se deben realizar durante 7 días consecutivos, y la periodicidad dependerá de la situación clínica (control, ajuste de medicación, etc.). Para el análisis se deben desechar las mediciones del primer día. Para que el estudio sea considerado válido debe tener, como mínimo, 14 registros de la PA. El punto de corte para definir HA es 135/85 mmHg de PAS y PAD, respectivamente (**Figura 8**).

Figura 8. Recomendaciones, equipos validados e interpretación de los resultados del MDPA

The infographic is a vertical document with three main sections, each with a red header bar. The first section, 'Equipos', contains one bullet point about using validated equipment and wristbands. The second section, 'Esquema', contains four bullet points detailing the measurement protocol, including the number of days, frequency, and timing. The third section, 'Interpretación de los resultados', contains two bullet points about averaging readings and the threshold for hypertension. At the bottom, there is a light orange box with the text 'TOMA DE POSICION SAHA 2014: MAPA - MDPA'.

Equipos

- Utilizar equipos debidamente validados (puede consultarse una lista actualizada en www.dableducational.org) y brazaletes adecuados (tres tamaños de brazaletes).

Esquema

- Instrucciones al paciente sobre el procedimiento en forma oral y por escrito.
- Utilizar el brazo de mayor PA.
- Realizar al menos 4 días de mediciones, idealmente 7. Doce lecturas como mínimo.
- 2 mediciones matutinas (antes del desayuno, la medicación antihipertensiva y con evacuación de la vejiga) y 2 mediciones vespertinas, con 1-2 minutos de diferencia.
- Registrar inmediatamente los resultados si se trata de un equipo sin memoria.

Interpretación de los resultados

- Se considera el promedio de todas las lecturas, descartando el primer día de mediciones. Se informan valores promedios matutinos y vespertinos.
- Se considera elevado un valor promedio $\geq 135/85$ mmHg.

TOMA DE POSICION SAHA 2014: MAPA - MDPA

Reproducida de la Toma de posición de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Medición de la Presión arterial fuera del consultorio. MAPA-MDPA.

En los estudios de investigación clínica se han utilizado diversos protocolos, que abarcan desde 2 hasta 28 días consecutivos. La importancia de este método es que el individuo respete las normas para realizar las mediciones (véase Figura 4), las que deberán ser explicadas y comprobado su aprendizaje [24]. El MDPA no debe utilizarse en pacientes con trastornos de ansiedad por los falsos resultados y por la potencial dependencia que puede generar una posible automedicación. Asimismo, está contraindicado en pacientes con trastornos cognitivos moderado-severo debido a la incapacidad de efectuar por sí mismos las mediciones.

1.2.1.5. MAPA vs MDPA

Estos dos métodos son utilizados en la actualidad tanto para el diagnóstico como para el control de la HA. El MAPA es recomendado por grandes sociedades científicas de HA como “estándar de oro” para el diagnóstico de la HA. Como se mencionó el MAPA también aporta otros datos (patrones “non dipper, sleeper, morning surge”, etc.) cuya implicancia es aún experimental y no poseen confirmación de su valor como marcadores de riesgo cardiovascular; quedando la evaluación de la PA nocturna para los casos de HA diurna “aparentemente controlada” con nuevo daño de órgano blanco o ausencia de regresión a pesar del tratamiento antihipertensivo.

Por su parte el MDPA es considerado un método de ayuda ante valores limítrofes de la PA y es recomendado como paso inicial para evaluar la PA fuera del consultorio.

Existen varios estudios que han demostrado que la información de las MAPA y MDPA no se superponen y por lo tanto no es competitiva sino complementaria, teniendo cada método ventajas y desventajas. (Tabla 3) [25]. Por lo tanto la elección entre MAPA o MDPA no es una cuestión de exactitud del método sino que se debe utilizar el que se considere adecuado, tomando en consideración características del paciente, disponibilidad y costo, y no descartando la posibilidad de implementar ambas mediciones cuando las circunstancias lo ameriten.

Tabla 3. Indicaciones, ventajas y limitaciones del MDPA y del MAPA

	Indicaciones	Ventajas	Limitaciones
MDPA	✓ Para diagnóstico de HTA en casos especiales	✓ Permite mediciones prolongadas en el tiempo	✓ Requiere entrenamiento
	✓ Ante sospecha de HTA refractaria, de HTA enmascarada o de HTA del guardapolvo blanco	✓ Permite evaluar el tratamiento en el tiempo	✓ Error de mediciones
		✓ No presenta efecto de alarma	✓ Automedicación
		✓ Mejora la reproducibilidad	✓ Fuente de ansiedad
		✓ Mejora la adherencia y el control	
MAPA	A las del MDPA se le debe adicionar:	✓ Confirma el diagnóstico y verifica el control	✓ Mediciones intermitentes
	✓ Disfunción del SN autónomo	✓ Permite evaluar el ritmo circadiano	✓ Baja aceptación
	✓ HTA paroxística		✓ Costo
	✓ Evaluación de la PA nocturna	✓ Evita el sesgo del observador	
	✓ Ante síntomas de hipotensión	✓ Mejora la reproducibilidad y la estimación del riesgo CV	

1.3. Comportamiento de la PA en la embarazada

En la mujer embarazada la relación entre los valores de PA y las complicaciones maternas y fetales también es continua, observándose un incremento en el riesgo del desarrollo de preeclampsia (PE) desde valores de PA materna muy bajos (PA > 125-75 mmHg) tal como puedo observarse en la Tabla 4 [19].

Tabla 4. Riesgo relativo y absoluto para el desarrollo de PE de acuerdo a cuartiles de PAC.

	PAC en mmHg	Riesgo absoluto	Riesgo relativo	
	(media±DS)	(%)	OR	IC 95%
Cuartiles de PAS				
91,0 - 115,7	108±5	8,8	1	
116,0 - 124,7	120±3	13,4	1,60	0,63-4,68
125,0 – 132,7	129±2	19,6	2,52	1,04-6,14
133,0 – 165,0	144±8	32,3	4,94	2,12-11,51
		p< 0,001	p=0,001	
Cuartiles de PAD				
48,7 – 69,3	64±5	6,5	1	
69,7 – 75,7	73±2	13,7	2,30	0,83-6,33
76,0 – 81,7	79±2	19,6	3,53	1,33-9,34
82,0 – 108,3	89±6	34,4	7,61	3,00-19,31
		p< 0,001	p=0,001	

Adaptado de Salazar y cols [19].

La distinción entre normotensión e HA nuevamente se basa en valores de corte de la PA arbitrarios [17,18]. En la práctica clínica, los valores de corte de la PA se emplean por razones pragmáticas para simplificar el diagnóstico y las decisiones sobre el tratamiento. Un dato interesante es que, tradicionalmente se homologa a las mujeres embarazadas con la población general no embarazada, conservando el mismo punto de corte para definir HA, sin tener en cuenta que la fisiopatología cardiovascular y los eventos finales en la embarazada son diferentes a los de la población adulta no embarazada. Mientras estos últimos se basan en ECV establecidas (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y aneurisma de aorta), los eventos que determinan un desenlace materno-fetal fortuito son la PE, eclampsia y síndrome HELLP. Estas complicaciones fueron inicialmente separadas de acuerdo a la gravedad, siendo los cuadros de mayor severidad los caracterizados por disminución de plaquetas, anemia hemolítica y elevación de enzimas hepáticas (Síndrome HELLP) y las convulsiones maternas asociadas a HA (eclampsia); mientras que a la PE se la consideraba una complicación materna

de menor severidad que las anteriores [19]. En 1996, Ness y Roberts publicaron un artículo fundamental que destacaba la heterogeneidad de la PE. Sugirieron que la "PE materna" difería de la "PE placentaria" en función del grado de invasión trofoblástica durante el primer y segundo trimestre del embarazo, así como de las altas tasas de restricción del crecimiento fetal. Propusieron que la "PE placentaria" estaba relacionada con la PE de inicio temprano, mientras que la "PE materna" estaba relacionada con la PE de aparición tardía [26]. Aunque sigue habiendo una discusión considerable en torno a este paradigma, existe un consenso general de que la PE se manifiesta con dos fenotipos distintos, y que un punto de corte a las 34 semanas de gestación podría diferenciar la PE de aparición temprana y la tardía [27]. Así, la PE, la eclampsia y el síndrome HELLP forman un espectro de variedades clínicas de una misma condición fisiopatológica que conlleva una morbilidad y mortalidad materna y fetal crecientes.

Actualmente, tal como ya mencionáramos, la gran mayoría de las guías de HA coinciden en mantener el mismo punto de corte para definir HA durante el embarazo y fuera de este. Sin embargo, elevaciones de la PA dentro del rango de normalidad (PAS, 120–139 mmHg o PAD, 80–89 mmHg) han sido asociadas con un incremento en el riesgo de eventos adversos maternos, fetales y en el recién nacido [28,29]. Por otro lado, recientemente el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) recomendaron en sus guías un nuevo punto de corte para definir HA en la población adulta (PAS \geq 130 mmHg y/o PAD \geq 80mmHg) [30]. Lamentablemente, esas nuevas guías tampoco adoptan una recomendación especial para el período del embarazo. Sumando a esta confusión con respecto al diagnóstico de HA, el ACC/AHA define la HA crónica en el embarazo como "aquella embarazada que previamente a embarazarse presenta HA (PAS \geq 130 mmHg y/o PAD \geq 80mmHg) o cuando la HA es detectada durante la primera mitad del embarazo (PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90mmHg). Así, según estas guías, para diagnosticar HA crónica durante un mismo embarazo se utilizan distintos puntos de corte para definir HA, pudiendo esto generar una diferencia en la prevalencia de HA según el lugar en el mundo y el momento del embarazo, o previo a este, en que se controle a una misma mujer embarazada. Es importante destacar que estas diferencias que pueden ocurrir en el diagnóstico de HA, tendrán implicancia sobre los costos en salud, riesgos maternos y fetales, etc. Recientemente, Jie Hu et al [31], demostraron que la prevalencia de HA crónica en mujeres embarazadas utilizando la definición tradicional es ~5%, mientras que, con la nueva definición de la ACC/AHA se incrementa hasta un 25,1%. Sin embargo, los puntos de corte para definir HA durante la primera mitad del embarazo y por lo tanto HA crónica, no presentan diferencias de acuerdo con ambas guías (europea y ACC/AHA).

Llamativamente, estas mismas guías no tienen en consideración el comportamiento fisiológico de la PA en esta etapa del embarazo. Durante la primera mitad de la gestación, la PA en condiciones fisiológicas, sufre una disminución de entre 10 y 20 mmHg de la PAM, para posteriormente, en la segunda mitad, elevarse hasta llegar nuevamente a los valores previos al embarazo [32].

Estas incongruencias que determinan distinta prevalencia de HA crónica en la mujer embarazada modificarían las prevalencias de los trastornos hipertensivos durante el embarazo; siendo estos trastornos, la principal causa de morbilidad en este grupo de mujeres al complicar el 5 a 10% de los embarazos normales [33]. Además, la prevalencia de estas complicaciones es mayor en embarazos de alto riesgo, definidos por la presencia de comorbilidades, previas al embarazo o durante embarazos anteriores, como diabetes mellitus, HA, enfermedad renal crónica, enfermedades del tejido conectivo y obesidad; o por ciertos hallazgos durante el embarazo actual (diabetes gestacional, HA del embarazo y embarazo múltiple) [34]. Por lo tanto, consensuar y establecer puntos de corte para definir los trastornos hipertensivos durante el embarazo es una tarea pendiente de crucial importancia.

1.4. Mecanismos fisiopatológicos que regulan la PA durante el embarazo normal y la PE.

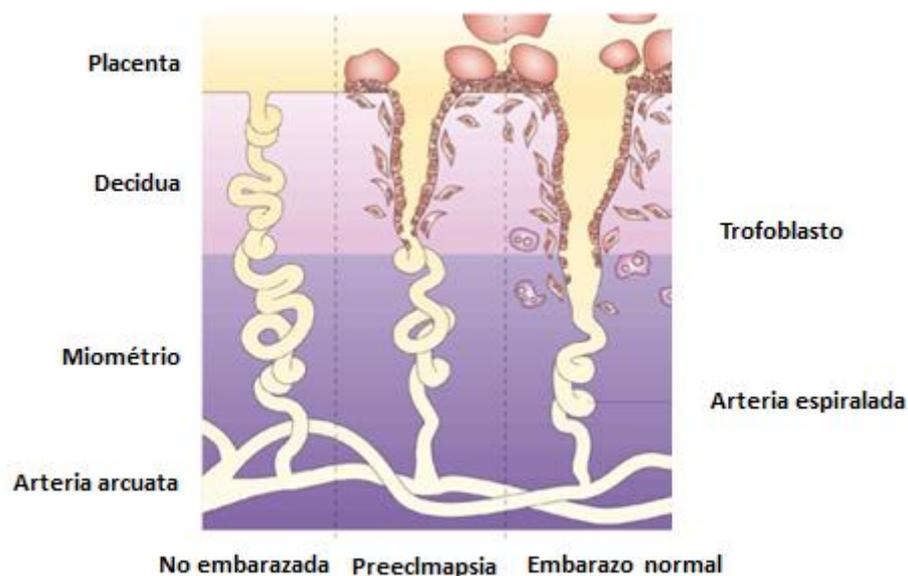
En el embarazo normal las arterias espiraladas uterinas de pared gruesa y muscular se transforman en arterias saculares y flácidas que invaden el trofoblasto de la placenta aumentando en aproximadamente 10 veces el flujo sanguíneo. En cambio, en la PE la pared de las arterias no sufre esos cambios y se produce una invasión incompleta del trofoblasto con la consiguiente hipoxia placentaria. (*Figura 9*) [35].

Los factores de riesgo que predisponen a una hipoperfusión uteroplacentaria son: 1. disminución de la masa placentaria (primíparas, embarazo gemelar y mola hidatiforme) y 2. compromiso preexistente de vasos uterinos (diabetes, HA). Esta hipoperfusión placentaria, favorece un retardo de crecimiento intra-útero y/o parto pretérmino.

Actualmente se propone que el proceso fisiopatológico subyacente a la PE se desarrolla en dos etapas: estadio 1: perfusión reducida de la placenta, y estadio 2: síndrome clínico maternal. Se propone que la isquemia/hipoxia placentaria produce la secreción de una variedad de factores placentarios que tienen profundos efectos sobre la regulación de la PA y del flujo sanguíneo. Estos factores incluyen un conjunto de moléculas tales como el receptor-1 soluble del factor de

crecimiento del epitelio vascular o VEGF (sFlt-1), el autoanticuerpo contra el receptor tipo 1 de la angiotensina II (AT1-AA) y citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), los que a su vez generan una disfunción diseminada del endotelio vascular de la madre. Esta disfunción trae como consecuencia la producción aumentada de factores tales como endotelina, especies reactivas de oxígeno (ROS), tromboxano, 20-HETE y aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II. Además, la PE está también asociada con producción disminuida de vasodilatadores tales como óxido nítrico (NO) y prostaciclina. Estas alteraciones en la función vascular no solamente propician el desarrollo de HA, sino también de la disfunción multiorgánica, especialmente en mujeres con PE de comienzo temprano. La PE continúa siendo la causa principal de muerte materna y morbilidad perinatal, sin embargo, aún no ha sido dilucidada la importancia cuantitativa de los distintos factores endoteliales y humorales que median la disfunción vascular y la HA durante la PE [36].

Figura 9. Esquema de invasión trofoblástica en embarazo normal y PE.



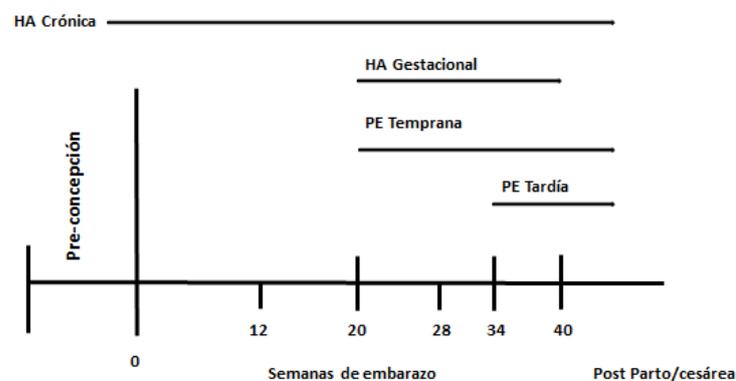
Adaptado de Akolekar y cols [35].

1.5. Clasificación de los trastornos hipertensivos en la mujer embarazada:

De acuerdo con la semana de aparición de la HA en la embarazada se diagnostica el tipo de trastorno hipertensivo (THE) que presenta y su pronóstico. Definiendo **HA crónica**, como se

mencionó anteriormente, cuando se constata HA antes de la semana 20 de gestación o en cumplimiento de un tratamiento con fármacos antihipertensivos desde antes del inicio del embarazo e **HA-gestacional (HA-G)** a la aparición de HA después de la semana 20 de gestación y cuyos valores de PA retornan a la normalidad al finalizar el embarazo o dentro de las primeras 12 semanas de puerperio. Finalmente, la **PE** se caracteriza por HA sumada al desarrollo de proteinuria a partir de la segunda mitad del embarazo. De modo que, en presencia de HA a partir de la semana 20 de gestación, el diagnóstico final del trastorno hipertensivo del embarazo se determinará de acuerdo con la presencia concomitante de otras alteraciones y una reevaluación de las mediciones de la PA aproximadamente a los tres meses de finalización de este, tal como se esquematiza en la **Figura 10** [18,20]. Cabe destacar que el desarrollo de **eclampsia** y **síndrome de HELLP** son espectros de una misma complicación junto con la PE. Debido a esto, las tres antes mencionadas, se toman como una sola complicación (PREC: PE, eclampsia y/o síndrome HELLP) [20].

Figura 10: Clasificación tradicional de los trastornos hipertensivos durante el embarazo.



Estas definiciones tradicionales (HA-G, HA-crónica y PREC), ampliamente reconocidas, no contemplan el total de los casos. Esto se debe a que, por un lado, una proporción significativa de mujeres que tiene PE durante el embarazo y no conocía su situación de hipertensa previo al embarazo, sigue siendo hipertensa después del parto. Más aún, recientemente se ha demostrado un aumento de la prevalencia de **HA-EN** (PA normal en el consultorio y elevada en el monitoreo ambulatorio de la PA) en embarazadas sin HA conocida previa al embarazo; por lo que esta situación, no sería HA-G ni HA-crónica [20]. La HA-EN durante el embarazo no es una condición inocua para la embarazada y el feto. Recientemente Salazar y colaboradores [29] han

demostrado que en aquellas embarazadas normotensas en el consultorio con elevaciones de la PA fuera de éste, se observa mayor prevalencia de bajo peso al nacer y menor APGAR en el recién nacido, independientemente de los otros factores de riesgo materno. Asimismo, esta condición materna de la HA no diagnosticada con las mediciones y puntos de corte tradicionales, ha sido publicado que constituye un predictor de riesgo del desarrollo de complicaciones maternas. El riesgo es mayor a 5 veces si la HA-EN es detectada en la primera mitad del embarazo (20 semanas) y 7 veces mayor si lo es durante el último trimestre [19,28].

Por otro lado, el nivel de conocimiento de la PA e HA por parte de la población es bajo, tanto en nuestro país como en el resto del mundo. Solo aproximadamente uno de cada tres individuos que tienen HA conoce su diagnóstico [37]. A su vez, este nivel de conocimiento es menor en individuos jóvenes, independientemente del sexo. Este dato epidemiológico, es de crucial interés al momento de diagnosticar a las mujeres embarazadas con HA crónica, ya que, en mujeres jóvenes fértiles, el nivel de conocimiento de HA es muy bajo y, consecuentemente, la presencia de HA después de la semana 20 de gestación, podría ser HA-G o HA-crónica que no fue detectada previo al embarazo ni en la primera mitad de este.

Por lo tanto, teniendo en cuenta las situaciones antes descritas, estas definiciones tradicionales y bien separadas de HA crónica e HA-G, merecen ser revisadas con prontitud.

Por último, el tiempo en el cual aparecen las complicaciones relacionadas con la HA en el embarazo, se relaciona con diferente gravedad y pronóstico. La presentación de PE antes de la semana 34 de gestación suele ser de pronóstico severo, mientras que posterior a esta fecha, tiene mejor pronóstico materno-fetal [29]. Muchos datos apoyan que la PE de inicio temprano y tardío son fenotipos diferentes de mujeres embarazadas con diferentes consecuencias maternas y fetales. En un estudio poblacional en ~ 450.000 embarazos del estado de Washington entre los años 2003-2008, Lisonkova y cols. [27] mostraron que los factores de riesgo diferían significativamente en su asociación con la PE de inicio temprano versus tardío. Los antecedentes de HA crónica tuvieron una asociación más fuerte con la PE de inicio temprano que con el inicio tardío, Asimismo, este estudio mostró que las tasas de resultados adversos del parto fueron significativamente más altas entre las mujeres con PE de inicio temprano. El muy bajo peso al nacer y la muerte perinatal fueron varias veces más frecuentes en la PE de aparición temprana que en la PE de aparición tardía.

En cuanto a las consecuencias maternas a largo plazo de ambos fenotipos, la PE de inicio temprano parece estar asociada con una enfermedad vascular más grave. En un estudio con 30

años de seguimiento, la supervivencia libre de muerte cardiovascular acumulada fue del 85,9% en mujeres con PE de inicio temprano en comparación con el 98,3% en mujeres con PE de inicio tardío [38]. Las causas del aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo en mujeres que tuvieron PE no están completamente aclaradas. Es razonable plantear la hipótesis de que la disfunción vascular subclínica podría explicar el aumento de eventos cardiovasculares observado en mujeres con antecedentes de PE de inicio temprano. Esta posibilidad está respaldada por alguna evidencia. Melchiorre y cols. Demostraron que las mujeres con PE de inicio temprano pueden presentar disfunción diastólica del ventrículo izquierdo que persiste al menos durante un año [39]. Orabona y cols. Informaron que las propiedades elásticas de la aorta ascendente se alteraron en mujeres con un embarazo previo complicado por PE de inicio temprano, pero no en aquellas con PE de inicio tardío [40]. Christensen y cols. Demostraron que, 12 años después del embarazo índice, los indicadores subclínicos de aterosclerosis eran más altos en mujeres que habían tenido PE de inicio temprano que en aquellas con PE de inicio tardío [41]. Hass y cols encontraron que el índice de aumento radial aumentaba entre las mujeres con inicio temprano previo, pero no entre las PE de inicio tardío. Por lo tanto, no solo el diagnóstico de PE de acuerdo a la edad gestacional tiene consecuencia materno-fetales, sino que conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas futuras [42].

Cabe destacar que la PE de inicio tardío, presenta un recién nacido desarrollado normalmente, sin signos de retraso del crecimiento, un comportamiento normal o sólo ligeramente alterado de las arterias espiraladas uterinas (ausencia de cambios en la forma de las ondas en el Doppler o leve aumento del índice de pulsatilidad) y ausencia de cambios en el flujo sanguíneo de las arterias umbilicales [40]. En cambio, en la PE de inicio temprano se presentan cambios del flujo sanguíneo en las arterias espiraladas del lecho placentario y, como consecuencia, en las arterias uterinas (muescas y otros cambios de la forma de las ondas en el Doppler), aumento de la resistencia periférica de los vasos placentarios que puede ser causa de flujo sanguíneo anormal de las arterias umbilicales (relación sistólica/diastólica aumentada en el flujo todavía preservado, o flujo sanguíneo de fin de diástole ausente o aun revertido en estas arterias) y claros signos de retraso del crecimiento fetal [43].

Sección 2. Hipótesis

2.1. La hipótesis del presente trabajo de Tesis Doctoral fue la siguiente:

Actualmente la HA durante el embarazo se diagnostica adoptando los mismos valores de PA que los recomendados para la población adulta general (no embarazada) como puntos de corte, es decir 140 y/o 90 mmHg de PAS y PAD, respectivamente. Sin embargo, empleando estas cifras, un número significativo de embarazadas que no las superan desarrolla complicaciones materno-fetales atribuibles a su PA y, por lo tanto, eventualmente podrían beneficiarse de un enfoque médico diferente. Esto sugiere que, muy posiblemente, el punto de corte para definir HA en embarazadas debe ser menor, lo que redundará en una más eficiente identificación de las embarazadas con mayor riesgo.

Por otro lado, también es importante revisar las definiciones actuales de los distintos tipos de HA durante el embarazo teniendo en consideración el momento de éste en el que se diagnostican. Es crítico definirlo con precisión ya que la categoría en la que se clasifique a la mujer embarazada lleva implícita el riesgo de desarrollar PREC.

Proponemos que una nueva clasificación debe considerar **HA crónica** a aquella con diagnóstico confirmado (a través de MAPA y registro de la PA de consultorio) o con indicación de tratamiento farmacológico antihipertensivo previo a la semana 20 de gestación; **pseudo HA gestacional**, aquella que tiene HA-EN antes de las 20 semanas de gestación sin diagnóstico previo de HA crónica e **HA gestacional verdadera** cuando la HA se diagnostica después de la semana 20 de gestación con normotensión confirmada previamente (por MAPA y consultorio).

2.2. Las preguntas de investigación fueron:

En mujeres embarazadas,

¿El punto de corte para definir HA debe ser el mismo que el utilizado en la población general (\geq 140/90 mmHg)?

Si no es así,

¿Cuál es el punto de corte que deberíamos utilizar en la mujer embarazada?

Por otro lado, ¿Son las definiciones tradicionales de HA en el embarazo lo suficientemente precisas para estratificar estas poblaciones de riesgo tan dispares?

Si no es así,

¿Existe una forma más adecuada para definir los trastornos hipertensivos del embarazo de acuerdo con el momento del embarazo en que se presenta la HA?

2.3. Objetivos:

- General:

Definir HA en la mujer embarazada utilizando puntos de corte adecuados y redefinir los trastornos hipertensivos del embarazo de acuerdo con el momento de la gestación en que se realiza el diagnóstico de HA, teniendo en cuenta la presencia/ausencia de otros indicadores de morbimortalidad materno-fetal.

- Específicos:

1-Determinar los riesgos de desarrollar PREC de acuerdo con el momento del embarazo en el cual se diagnostica HA.

2-Comparar la sensibilidad y especificidad de las mediciones de la PA en el consultorio y ambulatorias para estimar el riesgo de desarrollar PREC.

3-Evaluar los factores de riesgo para desarrollar PREC de acuerdo con los nuevos puntos de corte y nueva clasificación propuesta de HA.

-Capítulo 2: METODOLOGÍA-

Sección 1: Diseño del estudio

2.1.1. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en pacientes embarazadas con alto riesgo, mayores de 15 años de edad, derivadas a la Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas (UECM) del Hospital San Martín de La Plata desde el Consultorio de embarazos de alto riesgo del Servicio de Obstetricia del mismo hospital; y que finalizaron sus embarazos en dicho hospital.

2.1.2 Población.

Toda embarazada que concurrió al primer control después de las 10 semanas de gestación y durante la primera mitad del embarazo (< 20 semanas) que reunía los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- 1- Que posean al menos un MAPA válido antes de la semana 20.
- 2- Que finalicen el embarazo en el Hospital San Martín de La Plata.
- 3- Que expresen a través de la firma del Consentimiento informado su voluntad de participar del estudio.

Criterios de exclusión:

- 1- Aquellas embarazadas que no tengan seguimiento posterior a la primera consulta y/o que no haya registro de la finalización del embarazo en el Hospital San Martín de La Plata.
- 2- Aquellas embarazadas que sufran una pérdida del embarazo, siempre y cuando, la causa de dicha pérdida no se relacione con complicaciones por trastornos hipertensivos durante el embarazo.
- 3- Aquellas embarazadas que expresen en cualquier momento del embarazo deseo de abandonar el estudio.

Sección 2: Recolección de los Datos

Al momento de incorporación de cada participante al estudio se le solicitó que complete en el consultorio de la UECM un cuestionario sobre factores de riesgo CV. En el mismo se incluyó: edad, sexo, antecedentes personales y familiares de HA, ECV previa (enfermedad coronaria, revascularización, accidente isquémico transitorio y/o accidente cerebro vascular, enfermedad arterial periférica, carotídea y enfermedad renal crónica), antecedentes de diabetes mellitus y tratamiento farmacológico para la misma, tratamientos farmacológicos (particularmente aspirina y calcio), antecedentes en embarazos previos con HA y/o diabetes mellitus, así como antecedentes de PREC.

Asimismo, se evaluó el nivel socioeconómico, educativo, laboral, cantidad y calidad de sueño habitual. Luego, enfermeras especialmente capacitadas realizaron 3 mediciones de la PA consecutivas y separadas por 1 minuto entre cada una de ellas, en el brazo no dominante. Se utilizaron tensiómetros automáticos oscilométricos validados (OMROM HEM705CP) con manguito adecuado al perímetro del brazo, tras reposo de ~15 minutos (tiempo utilizado para completar la encuesta). Las mediciones de la PA fueron realizadas con la paciente en posición sentada con el brazo en reposo a la altura del corazón con la espalda apoyada en el respaldo de la silla, sin cruzar las piernas y con ambos pies apoyados en el suelo. Se definió PA de consultorio (PAC) al promedio de las 3 mediciones y se definió HA de consultorio (HA-Con) cuando los valores de PA-Con fueron ≥ 140 y/o 90 mmHg.

Los registros de MAPA se realizaron el mismo día de la evaluación de la PAC. A tal fin se utilizaron monitores SpaceLabs 90207 validados colocados en el brazo no dominante y programados para medir la PA cada 15 minutos durante el día y cada 20 minutos durante la noche. Se consideraron válidos los MAPA con $\geq 70\%$ de las mediciones exitosas y al menos un registro por hora. Se definió a los período diurno y nocturno teniendo en cuenta el reporte diario de la paciente. Se definió HA por MAPA en los casos en que se contaba con MAPA válidos cuyos valores de PA fueron ≥ 130 y/o 80 mmHg (HA-24hs). Se midió el peso corporal con balanzas de precisión, la talla con altímetro metálico fijo y se calculó el índice de masa corporal (IMC) con la formula $\text{Peso}/\text{altura}^2$.

Se realizaron análisis bioquímicos de sangre y orina que incluyeron la determinación de factores de riesgo para el desarrollo de PREC (ácido úrico, creatinina, glucemia, HDL-C, TG) y

mediciones útiles para el diagnóstico de complicaciones maternas (transaminasas, recuento de plaquetas, LDH, bilirrubina total, hemoglobina, microalbuminuria y proteinuria en orina de 24hs).

La evaluación antes mencionada (PAC, MAPA y análisis de laboratorio), se realizó entre las 10 y 19 semanas de gestación y se repitió en una segunda ocasión luego de las 20 semanas de gestación; es decir una evaluación de similares características en la primera mitad y otra en la segunda mitad del embarazo.

Sección 3: Descripción Operacional de las Variables.

PAC: Promedio de 3 mediciones de PA realizadas por una enfermera.

HA en consultorio (HA-Con): Pacientes con PAC $\geq 140/90$ mmHg

Semanas de gestación: Se definió de acuerdo a lo estimado en la primera ecografía uterina realizada antes de la semana 12 de gestación. De no poseer dicho estudio, se calculó de acuerdo a la fecha de la última menstruación referida por la paciente.

Normotensión: Pacientes con PAC $< 140/90$ mm Hg y en el MAPA, PA $< 130/80$ mmHg

HA-GB: Pacientes con PAC $\geq 140/90$ mm Hg y en el MAPA, PA de 24hs $< 130/80$ mm Hg.

HA-EN: Pacientes con PAC $< 140/90$ mm Hg y en el MAPA, PA de 24hs $\geq 130/80$ mmHg.

HA sostenida: Pacientes con PAC $\geq 140/90$ mm Hg y/o en el MAPA, PA de 24 hs $\geq 130/80$ mmHg.

HA nocturna: Pacientes en las que en el MAPA se registraron valores de PA en el período nocturno $\geq 120/70$ mmHg, con o sin HA en el período diurno.

HA nocturna aislada: Pacientes en las que en el MAPA registran valores de PA nocturna $\geq 120/70$ mm Hg sin HA diurna.

HA diurna: Pacientes que en el MAPA poseen valores de PA en el período diurno $\geq 135/85$ mm Hg con o sin HA en el período nocturno.

HA diurna aislada: Pacientes con PA en el período diurno ≥ 135 mm Hg sin HA en el período nocturno, en el MAPA.

Semanas al diagnóstico de HA: Número de semana de gestación en la que se efectúa el diagnóstico de HA sostenida o HA-EN en una embarazada sin diagnóstico previo de HA.

HA Crónica: Diagnóstico de HA previo al embarazo y/o prescripción de fármacos antihipertensivos antes de la semana 20 de gestación.

HA gestacional tradicional: HA-Con a partir de las 20 semanas de gestación, en ausencia de proteinuria y que no persiste más allá de los 3 meses de la finalización del embarazo.

HA gestacional verdadera: HA que se desarrolla a partir de las 20 semanas de gestación o posteriormente durante el embarazo, con normotensión arterial confirmada previa (PAC y MAPA).

Pseudo HA gestacional: HA-EN previa a la semana 20, con persistencia de HA en la segunda mitad del embarazo (bajo tratamiento farmacológico y/o PA-Con $\geq 140-90$ mmHg).

Normopeso: Índice de Masa corporal (IMC) ≥ 18 y < 25

Sobrepeso: IMC ≥ 25 y < 30

Obesidad: IMC ≥ 30

Grado 1: IMC ≥ 30 y < 35

Grado 2: ≥ 35 y < 40

Grado 3: ≥ 40

Tabaquista: Si ha fumado más de 100 cigarrillos en toda su vida y lo hace actualmente.

Ex tabaquista: Si ha fumado más de 100 cigarrillos en toda su vida y hace al menos 1 año que ya no fuma.

Diabetes: Si se encuentran bajo tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes y/o insulina previamente al embarazo o se evidencia glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en la primera mitad del embarazo.

Diabetes gestacional: Si presenta en la segunda mitad del embarazo una prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada (≥ 154 mg/dl a las dos horas) y antes no había sido diagnosticada como diabética.

PE: HA asociada con proteinuria significativa (≥ 300 mg/día) y/o disfunción de órgano materno (hígado, riñón, hematológico).

Eclampsia: PE y/o HA que desarrolla convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Síndrome HELLP: Elevación de las enzimas hepáticas, hemólisis y plaquetopenia.

PREC: PE y/o eclampsia y/o Síndrome HELLP.

APGAR: Prueba de tolerabilidad del nacimiento, realizada al minuto del nacimiento con una puntuación entre 0 y 10. Contempla esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, tono muscular, reflejos y color de la piel.

Peso al nacer: Peso en gramos del recién nacido al momento del nacimiento.

Semanas de finalización del embarazo: Semanas completas en la que finaliza el embarazo.

Tipo de finalización del embarazo: Cesárea o parto vaginal.

Sección 4: Análisis de Datos:

Los datos antropométricos y bioquímicos en forma de variables continuas fueron comparados entre la primera evaluación (antes de las 20 semanas) y la segunda (después de las 20 semanas), así como entre quienes sí y quienes no desarrollaron PE. Antes de efectuar las comparaciones entre los grupos se verificó la normalidad de las distribuciones de las variables continuas comparando media y mediana y estimando asimetría y curtosis utilizando el test para normalidad de Wilk-Shapiro. En las variables de distribución normal se utilizó test de "t" para muestras independientes y en las de distribución no normal, prueba U de Mann-Whitney. De la misma forma, las correlaciones entre variables continuas fueron estimadas con "r de Pearson" o "rho" de Spearman para distribuciones normales y no normales, respectivamente. Para efectuar ajustes por otras variables se utilizaron modelos de regresión lineal multivariado transformando las variables de distribución no normal en su logaritmo natural, con el fin de normalizarlas.

Se evaluaron posibles confundidores para los diferentes modelos: edad, semanas de embarazo, IMC, PA diurna, PA nocturna, PAC, antecedentes de tabaquismo, diabetes, HA, tratamiento antihipertensivo, ingesta de aspirina y calcio, semanas de finalización de embarazo, APGAR y peso al nacer. Se utilizó para comparar entre las dos evaluaciones una prueba de test de "t" para muestras apareadas.

Las variables categóricas fueron expresadas como porcentaje (%), las variables continuas como media \pm desvío estándar (DS) si presentaron distribución normal, o como mediana y rango intercuartilo si no adoptaron una distribución normal. Fueron comparadas con test de "t" o ANOVA (según correspondiera) con prueba post-hoc de Tukey.

El análisis estadístico específico de acuerdo con los objetivos generales fue realizado por separado:

1- Para poder detectar el punto de corte, se utilizó curvas ROC para determinar la sensibilidad y especificidad de las mediciones de PAC de acuerdo con el desarrollo de PREC y se utilizó el índice de Youden para determinar el punto de corte de HA.

Finalmente, se analizaron los riesgos de desarrollar PREC con los nuevos y los tradicionales puntos de corte para definir HA antes o después de la semana 20 de gestación.

2- Para poder revisar las definiciones actuales de los trastornos hipertensivos durante el embarazo, el riesgo de PREC fue estimado para HA crónica, HA gestacional verdadera y pseudo

HA gestacional con regresión logística binaria. El modelo fue efectuado en dos bloques, en el primero se incluyó las categorías de PA y en el segundo se agregaron las covariables que potencialmente podrían afectar el riesgo de PREC (edad, presencia de diabetes mellitus o diabetes gestacional, uso de aspirina y suplementación con calcio).

3- Finalmente se realizó con la misma metodología el análisis de las definiciones tradicionales y las propuestas por esta Tesis, con los nuevos puntos de corte calculados.

El análisis estadístico de todo el trabajo fue realizado con el paquete estadístico SPSS20, aceptando como nivel de significación estadística $p < 0.05$ (dos colas).

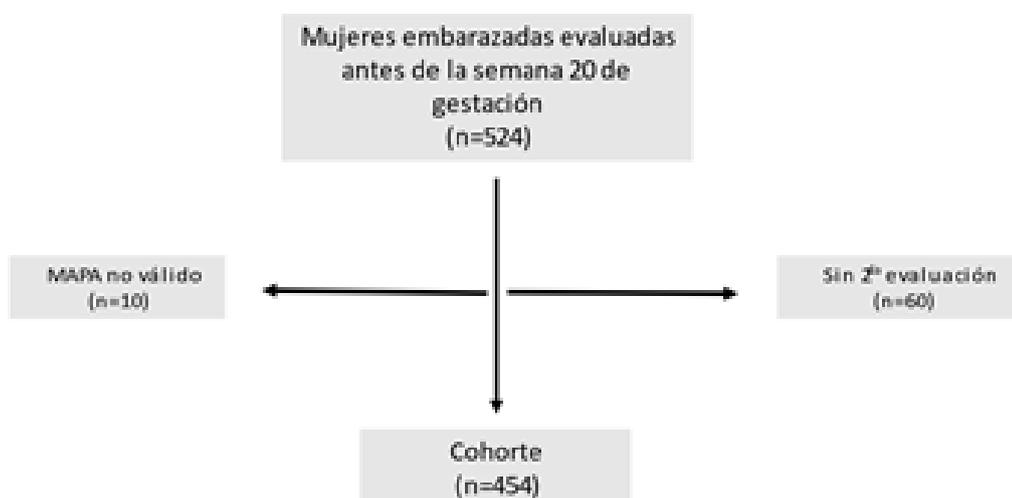
-Capítulo 3. RESULTADOS-

Sección 3.1: Descripción de resultados

3.1.1. Descripción de la muestra.

Fueron evaluadas 524 embarazadas de alto riesgo antes de la semana 20 de gestación, 60 fueron excluidas del estudio por no tener una segunda evaluación y 10 por no tener un MAPA válido. Los 454 restantes fueron incluidos en el presente análisis (**Figura 11**). De ellas, 7,8% tenían diagnóstico de diabetes mellitus, 2,8% de insuficiencia renal crónica, 2,4% de enfermedad reumática y 1,4% de síndrome antifosfolípido previos al embarazo. Además, el 11,1%, 38,2% y 18,6% tenían antecedentes de diabetes gestacional, THE y PREC, respectivamente, en embarazos anteriores.

Figura 11. Flujo de embarazadas evaluadas al inicio del estudio. .



La *Tabla 5* muestra las características basales de las embarazadas en la primera evaluación -antes- y la segunda evaluación -después- de las 20 semanas de gestación. Se puede observar que la PA tanto de consultorio como ambulatoria se encuentran disminuidas en la segunda

evaluación. Mientras que el tratamiento farmacológico con anti hipertensivos y aspirina se incrementó en la segunda evaluación.

Tabla 5. Comparación de las características basales de las mujeres embarazadas antes y después de las 20 semanas de gestación.

	Cohorte de embarazadas incluidas n 454				
	< 20 semanas		≥ 20 semanas		P
Semanas de gestación a la evaluación, media ± DS	15	± 3	24	± 4	< 0,001
PAS de consultorio, mmHg, media ± DS	124	± 15	122	± 13	< 0,001
PAD de consultorio, mmHg, media ± DS	73	± 11	72	± 10	< 0,001
PAS en MAPA de 24 hs, mmHg, media ± DS	122	± 14	120	± 10	< 0,001
PAD en MAPA de 24 hs, mmHg, media ± DS	71	± 11	79	± 8	< 0,001
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	90	(19,8)	196	(43,2)	< 0,001
AAS, n (%)	264	(58,1)	370	(85,1)	< 0,001
Suplementos de calcio, n (%)	120	(26,4)	120	(26,4)	0,999

3.1.2. Características clínicas maternas-fetales y prevalencias de los trastornos hipertensivos del embarazo.

La prevalencia de HA crónica fue 29,5% (n=134/454), el 67% de estos casos (90 mujeres) estaba bajo tratamiento farmacológico, aunque no siempre con cifras de PA controlada, ya que de las 134 embarazadas con HA crónica 68 tenían PAC ≥ 140/90 mmHg, y de estas, 44 tenían HA en el MAPA conformado, mientras que las restantes 24 (5,3%) tenían HA-GB. El remanente de embarazadas tenía HA-EN 62 (20,1%) y normotensión arterial 224 (49,3%) (**Figura 12**).

La evaluación de las características basales de la cohorte separadas por la presencia o no de HA crónica (Tabla 6) demuestra que las embarazadas con HA crónica tuvieron la PA más baja

con mayor cantidad de utilización de fármacos antihipertensivos y aspirina, que aquellas sin HA crónica,

Tabla 6. Comparación de las pacientes con y sin HA crónica en la evaluación de la primera mitad del embarazo.

	Hipertensión crónica				P
	Si (n=134)		No (n=320)		
Edad en años, media ± DS	31	± 6	34	± 6	0,001
Semanas de gestación a la evaluación, semanas, media ± DS	15	± 3	15	± 3	0,342
Diabetes mellitus, n (%)	5	(8,2)	19	(2,6)	0,362
Enfermedad del colágeno/SAF, n (%)	1	(1,5)	7	(4,4)	0,283
Enfermedad renal crónica, n (%)	4	(6,8)	5	(3,5)	0,299
PAS de consultorio, mmHg, media ± DS	120	± 12	134	± 16	< 0,001
PAD de consultorio, mmHg, media ± DS	76	± 8	87	± 12	< 0,001
PAS en MAPA de 24 hs, mmHg, media ± DS	119	± 12	129	± 16	< 0,001
PAD en MAPA de 24 hs, mmHg, media ± DS	71	± 8	79	± 13	< 0,001
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	45	(67,2)	0	(0)	NA
AAS, n (%)	62	(92,5)	123	(79,6)	0,006
Suplementos de calcio, n (%)	29	(43,3)	64	(40,0)	0,646

En la *Tabla 7* se comparan las características clínicas maternas y del recién nacido de acuerdo con el desarrollo o no de PREC. Se observa que los valores de PAC y de PA en el MAPA son mayores en quienes desarrollaron PREC, mientras que las características del recién nacido de las gestantes con PREC, fueron peores que las que no tuvieron PREC

Figura 12. Flujo de pacientes según los fenotipos de PA en la primera evaluación antes de las 20 semanas de gestación.

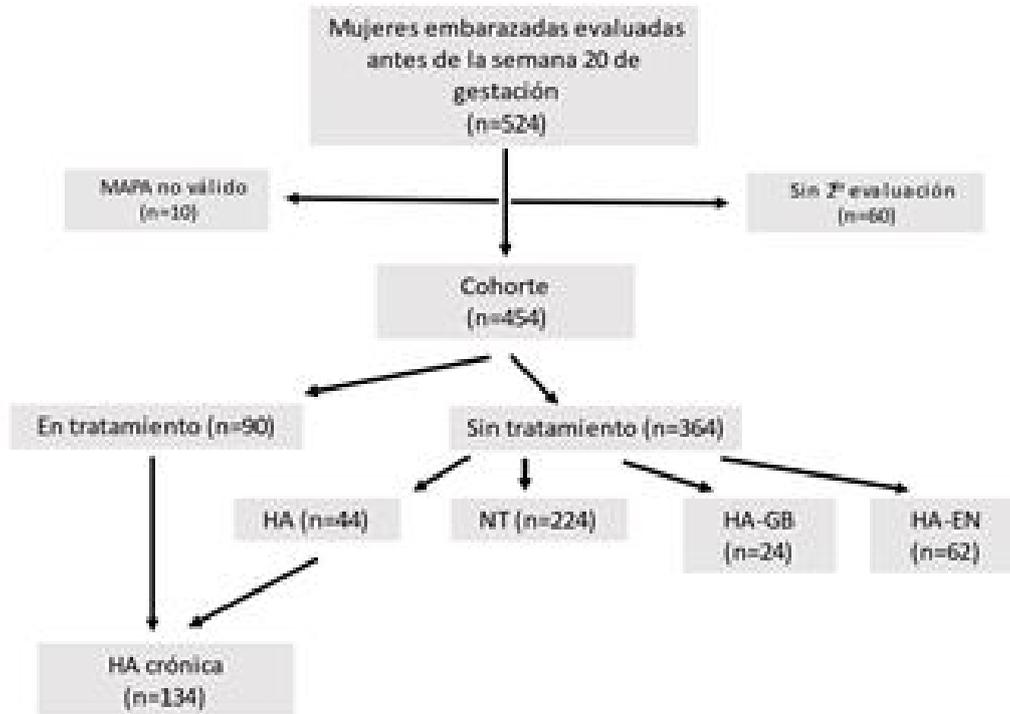


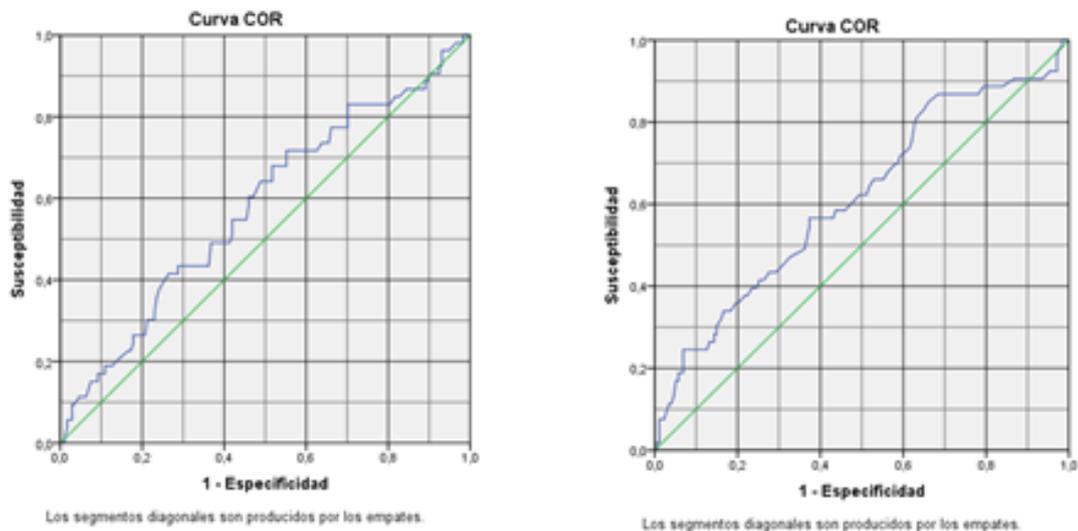
Tabla 7. Comparación de las características maternas/fetales de acuerdo al desarrollo o no de PREC.

	PREC				P
	Si n 106		No n 384		
Edad en años, media ± DS	32	± 6	31	± 7	0,448
Evaluación < 20 semanas, media ± DS	16	± 3	15	± 3	0,450
Evaluación ≥ 20 semanas, media ± DS	25	± 4	24	± 4	0,096
Diabetes mellitus, n (%)	4	(3,82)	44	(12,6)	0,009
Enfermedad del colágeno/SAF, n (%)	2	(2,2)	8	(2,8)	0,773
Hipertensión previa al embarazo, n (%)	36	(34,6)	82	(25,3)	0,065
PAS de consultorio < 20 semanas, mmHg, media ± DS	127	± 17	123	± 14	< 0,001
PAD de consultorio < 20 semanas, mmHg, media ± DS	78	± 8	82	± 12	< 0,001
PAS de consultorio ≥ 20 semanas, mmHg, media ± DS	124	± 2	121	± 7	< 0,001
PAD de consultorio ≥ 20 semanas, mmHg, media ± DS	78	± 10	75	± 9	< 0,001
PAS en MAPA de 24 hs < 20 semanas, mmHg, media ± DS	127	± 15	120	± 13	< 0,001
PAD en MAPA de 24 hs < 20 semanas, mmHg, media ± DS	78	± 11	72	± 10	< 0,001
PAS en MAPA de 24 hs ≥ 20 semanas, mmHg, media ± DS	125	± 15	119	± 13	< 0,001
PAD en MAPA de 24 hs ≥ 20 semanas, mmHg, media ± DS	76	± 9	71	± 8	< 0,001
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	66	(62,3)	130	(37,4)	< 0,001
AAS, n (%)	90	(84,9)	280	(80,5)	0,352
Suplementos de calcio, n (%)	29	(45,3)	64	(39,7)	0,302
Nacimiento, semanas ± DS	34	3	37	2	< 0,001
Peso al nacer, grs ± DS	2203	798	2991	568	< 0,001
APGAR, n, media ± DS	7,6	1,7	8,8	0,8	< 0,001

3.1.3. Nuevos puntos de corte.

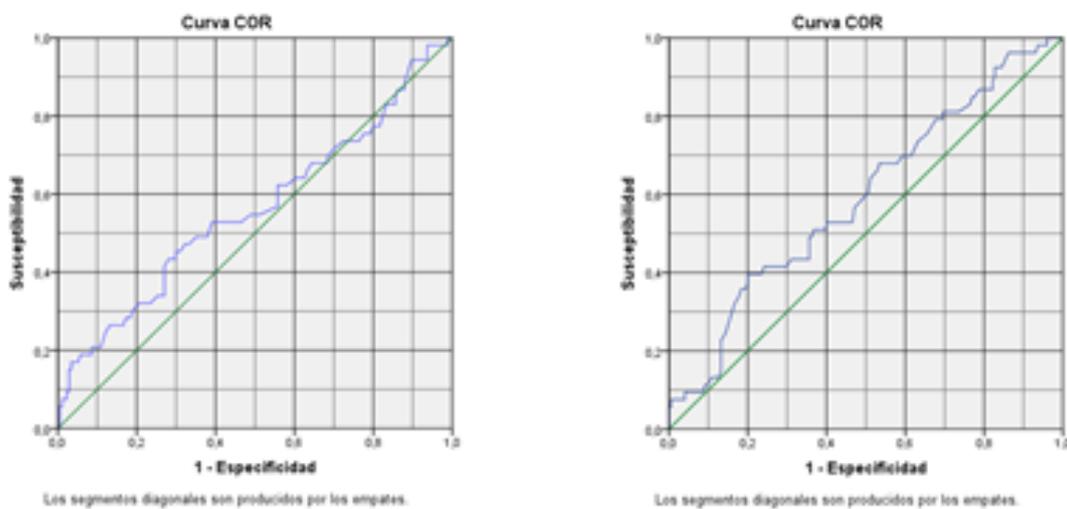
La Figura 13 muestra la construcción de las curvas ROC de los valores de PAS y PAD antes de las 20 semanas de gestación y la **Figura 14**, después de este período (≥ 20 semanas). La curva ROC representa gráficamente la relación entre la sensibilidad (la tasa de positivos verdaderos, o sea, la probabilidad de desarrollo de PREC en los clasificados como positivos) y 1 menos la especificidad (la tasa de falsos positivos, o sea, la probabilidad de ausencia de PREC en los clasificados como negativos). Se calculan pares de valores de sensibilidad y especificidad para todos los posibles valores de corte para las probabilidades predichas del riesgo de PREC. Asimismo, la curva ROC, permite calcular el AUC (área bajo la curva), que posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminadora diagnóstica. En **Figura 13** puede observarse que solo la PAD tienen una diferencia en el AUC significativa (AUC 0,560 $p=0,04$). Es decir, que existe un 56% de probabilidad de que el diagnóstico realizado a una embarazada que desarrolla PREC sea más correcto que el de una embarazada que no la desarrolla. Mientras que, después de las 20 semanas de gestación (**Figura 14**), tanto la PAS como la PAD tienen diferencias en las áreas bajo de la curva significativas (AUC 0,579 $p=0,014$ y 0,613 $p < 0,001$ PAS y PAD respectivamente). Como se puede observar, en ambas etapas del embarazo los valores de AUC se encuentran por encima de 0,5 (valor discriminativo de la línea de posibilidades). Sin embargo, estos valores se encuentran muy distantes del máximo valor de posibilidad diagnóstica de embarazadas que desarrollan PREC (AUC 1,0).

Figura 13. Curvas ROC y áreas bajo la curva de las PA antes de las 20 semanas de gestación



PA sistólicas y diastólicas antes de las 20 semanas de gestación

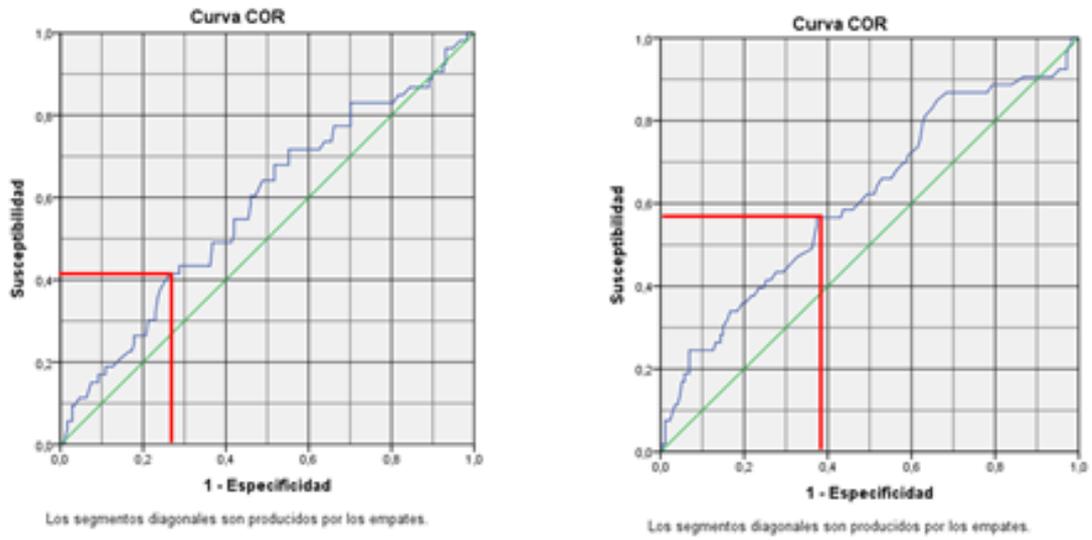
Figura 14. Curvas ROC y áreas bajo la curva de las PA a las 20 semanas y posterior de gestación



PA sistólicas y diastólicas posterior a las 20 semanas de gestación

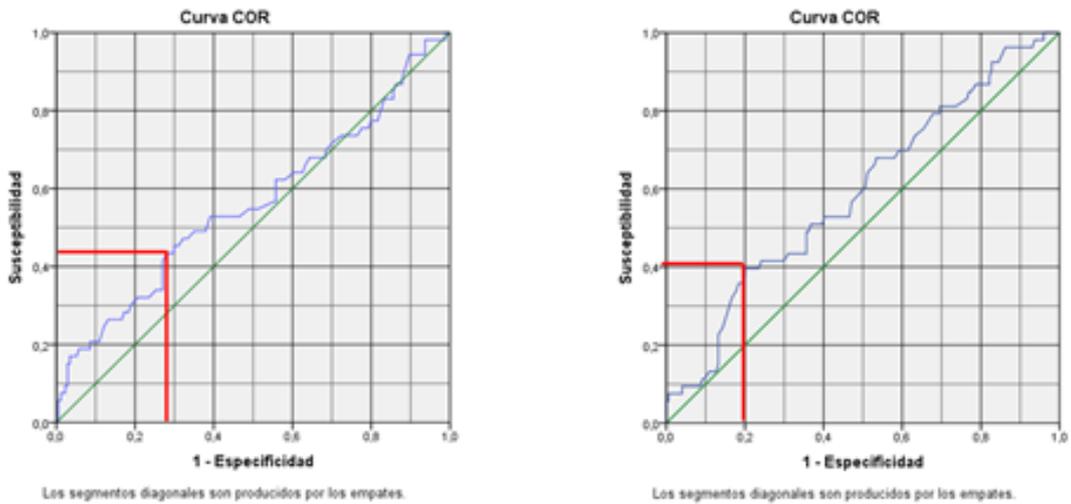
Para definir los valores de PA a utilizar como punto de corte se utilizó el índice de Youden. Como se puede observar en la **Figura 15**, este índice está definido para todos los puntos de una curva ROC, y el valor máximo del índice puede ser utilizado como criterio para seleccionar el valor de corte óptimo cuando una prueba de diagnóstico se expresa en un valor numérico más que un resultado dicotómico. Así, este índice está representado gráficamente como la altura por encima de la línea de posibilidad, y es máximo en el ángulo superior izquierdo de la curva ROC. Por consiguiente, podríamos buscar el valor de corte correspondiente a ese punto. Sin embargo utilizando solamente el punto gráfico, este punto tendría una alta sensibilidad pero una baja especificidad, incorporando de esa manera a muchas mujeres que no desarrollarían PREC. Así, considerando el punto de corte determinado por la fórmula de Youden (sensibilidad + especificidad - 1) se puede buscar el mejor punto que reúna la combinación de mayor sensibilidad y especificidad. En nuestro caso, las PAC con mejores resultados estadísticos para definir el valor de corte según el índice de Youden es, sensibilidad, 78% y especificidad, 66%, siendo este valor de corte de 131/81 mmHg de PAS y/o PAD y 124/72 mmHg para la PAS y/o PAD antes de las 20 semanas de gestación (**Figura 15**) y posterior a ésta (≥ 20 semanas) respectivamente (**Figura 16**).

Figura 15. Curvas ROC e índice de Youden de las PA antes de las 20 semanas de gestación



Punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad de PAS y PAD antes de las 20 semanas de gestación para detectar HA de acuerdo con el desarrollo o no de PREC.

Figura 16. Curvas ROC e índice de Youden de las PAS y PAD a partir de las 20 semanas de gestación.



Punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad de PA sistólicas y diastólicas posterior a las 20 semanas de gestación para detectar HA de acuerdo con el desarrollo o no de PREC.

3.1.4. Nuevos y viejos puntos de corte para definir HA.

La *Tabla 8* muestra los riesgos relativos (OR) para el desarrollo de PREC, considerando los puntos de corte nuevos o los tradicionales para definir HA. Como se puede observar, por encima de ambos puntos de corte (tradicionales y nuevos) se incrementa el riesgo para el desarrollo de PREC tanto antes como después de las 20 semanas de gestación. Sin embargo, cuando estos riesgos se ajustan por múltiples variables confundidoras (edad, semanas de embarazo, IMC, antecedentes de tabaquismo, diabetes, tratamiento antihipertensivo, ingesta de aspirina y calcio) ambos puntos de corte pierden significación estadística, solamente manteniéndose > 2 veces de riesgo en aquellas embarazadas antes de las 20 semanas de gestación utilizando los puntos de corte tradicionales (2,03 IC95% 1,22-3,37). Esto demuestra claramente que, pese a que estadísticamente el “mejor” punto de corte puede estar definido correctamente mediante las pruebas recomendadas, éstos son influenciados por las morbilidades coexistentes en las mujeres, tanto previas como durante el embarazo.

Tabla 8. Riesgo relativo (OR) no ajustado y ajustado del desarrollo de PREC utilizando los puntos de corte nuevos y tradicionales.

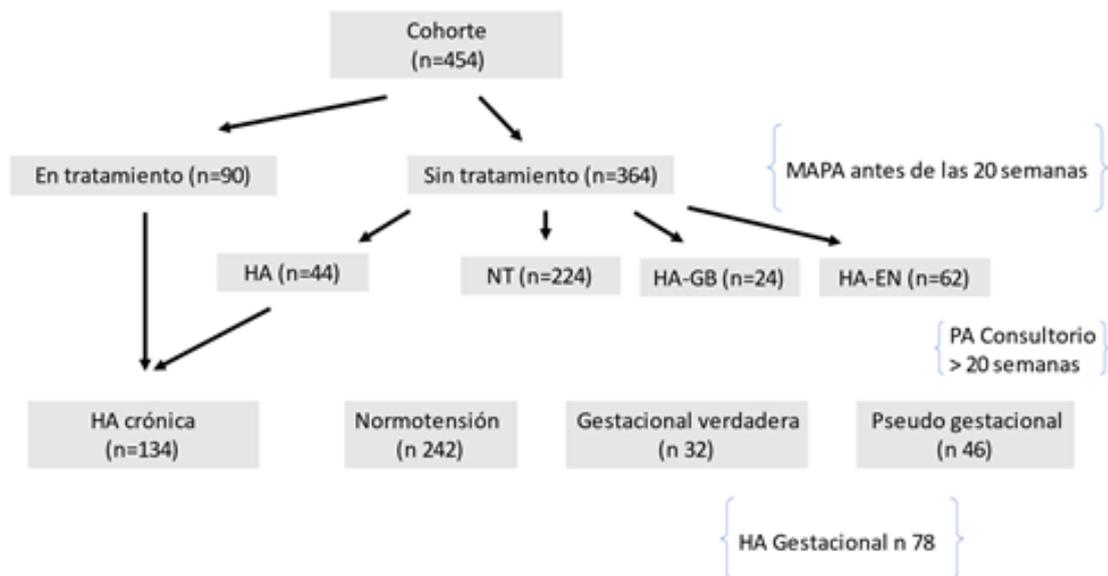
Categoría	OR no ajustado	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
Normotensión	1		1	
Puntos de corte tradicionales				
HA < 20 semanas de gestación	2,33	(1,43-3,81)	2,03*	(1,22-3,37)
HA ≥ 20 semanas de gestación	2,21	(1,19-4,20)	1,62	(0,82-3,17)
Nuevos puntos de corte				
HA < 20 semanas de gestación	1,54	(1,00-2,41)	1,35	(0,85-2,16)
HA ≥ 20 semanas de gestación	1,88	(1,10-3,22)	1,69	(0,95-2,92)

3.1.5. Clasificaciones tradicionales y nuevas clasificaciones propuestas.

La *Figura 17* muestra la prevalencia de los trastornos hipertensivo del embarazo en la población incluida en el presente estudio. Según la clasificación tradicional de estos trastornos, 78 de las 454 embarazadas tuvieron HA Gestacional. Sin embargo, si utilizamos la nueva clasificación

propuesta, solo el 41% (32/78) de ellas tenía HA gestacional verdadera mientras que en las 46 embarazadas restantes (59%) deberían diagnosticarse con Pseudo HA gestacional.

Figura 17. Clasificación tradicional y nueva de los trastornos hipertensivos durante el embarazo.



En la *Tabla 9* se comparan las características de las mujeres con HA gestacional verdadera vs. pseudo HA gestacional. Se observan valores significativamente más elevados de PA ambulatoria en las embarazadas con Pseudo HA gestacional que en las gestantes con HA gestacional verdadera, pese a que un mayor porcentaje de las primeras estaba recibiendo tratamiento farmacológico antihipertensivo (96% vs 69%).

Tabla 9. Comparación de las embarazadas sin HA crónica de acuerdo al desarrollo o no de HA gestacional

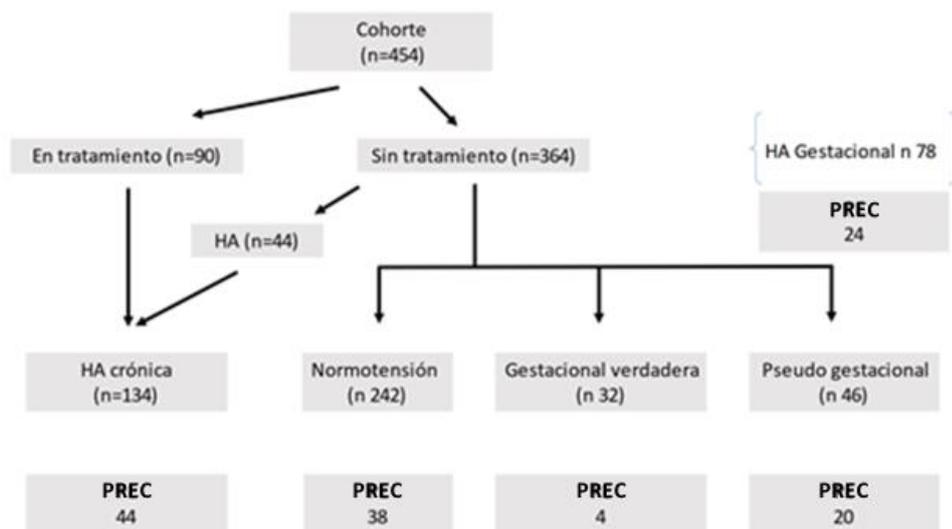
	Normotensión (n=242)		HA Gestacional verdadera (n=32)		Pseudo HA gestacional (n=46)		p	p HA gestacional verdadera vs Pseudo HA gestacional
Edad, años \pm DS	30	\pm 6	30	\pm 5	32	9	0,591	NA
Diabetes mellitus, n (%)	15	(12)	0	0	4	(17)	0,240	NA
Diabetes gestacional, n (%)	11	(9)	2	(12)	2	(9)	0,901	NA
PAS de consultorio, mmHg, media \pm DS	120	\pm 11	124	\pm 16	122	\pm 13	0,207	NA
PAD de consultorio, mmHg, media \pm DS	75	\pm 8	79	\pm 10	78	\pm 7	0,135	NA
PAS en MAPA de 24 hs, mmHg, media \pm DS	115	\pm 9	118	\pm 7	138	\pm 10	< 0,001	< 0,001
PAD en MAPA de 24 hs, mmHg, media \pm DS	69	\pm 6	71	\pm 6	84	\pm 9	< 0,001	< 0,001
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	0	(0)	11	(69)	22	(96)	< 0,001	0,022
AAS, n (%)	91	(75)	13	(81)	19	(83)	0,675	NA
Suplementos de calcio, n (%)	49	(41)	7	(44)	8	(39)	0,832	NA

3.1.6. Prevalencia de complicaciones maternas y fetales de acuerdo a las clasificaciones tradicionales y nuevas.

Del total de mujeres embarazadas incluidas en este estudio, desarrollaron PREC el 23,3% (106/454). De ellas, 38 casos se desarrollaron en embarazadas normotensas y 44 en mujeres

que padecían HA crónica. Los restantes 24 casos de PREC (18,7%), ocurrieron en embarazadas con HA gestacional, según las definiciones tradicionales. Sin embargo, con las nuevas definiciones, esas 24 mujeres con diagnóstico de PREC estaban distribuidas en Pseudo HA gestacional (n=20) e HA gestacional verdadera (n=4). Siendo la prevalencia de PREC en las embarazadas con Pseudo HA gestacional la más elevada (43,5%, 20/46) y en aquellas con HA gestacional verdadera, la más baja de todas, incluso menor que en el grupo de normotensas 12,5% (4/32). (**Figura 18**)

Figura 18. Flujo de pacientes con la frecuencia de PREC de acuerdo a los fenotipos de HA de acuerdo a la primera evaluación antes de las 20 semanas de gestación.



En la *Tabla 10* se muestran las prevalencias de bajo peso al nacer y APGAR de acuerdo con las distintas clasificaciones de HA en el embarazo.

Tabla 10. Características del recién nacido de acuerdo a la nueva clasificación propuesta de los trastornos hipertensivos del embarazo.

	Normotensión (n=242)	HA gestacional verdadera (n=32)	Pseudo HA gestacional (n=46)	HA crónica (n=134)	p	p HA gestacional verdadera vs Pseudo HA gestacional
Semanas al finalizar, media ± DS	37±2	37±3	36±4	36±3	<0,001	0,606
Peso al nacer, grs, media ± DS	2944±607	3104±805	2654±913	2541±698	<0,001	0,021
APGAR, media ± DS	8,58±1,0	8,50±1,0	8,14±1,5	8,36±1,14	0,090	0.278
Cesarea, %	65	88	83	82	<0,001	0,658

3.1.7. Riesgo para el desarrollo de PE de acuerdo con las clasificaciones nuevas propuestas y a las tradicionales.

En la *Tabla 11* se muestran los riesgos de desarrollar PREC de acuerdo con la clasificación tradicional. Como se puede observar, la HA gestacional y la HA crónica tienen más de 2 veces de riesgo, tanto ajustado como no ajustado, de desarrollar PREC comparadas con las embarazadas con normotensión arterial. Sin embargo, con la nueva clasificación propuesta, la HA gestacional verdadera demostró no aumentar significativamente el riesgo de desarrollar PREC (OR 0.76, 95% CI 0.16-6.65). Mientras que la pseudo HA gestacional lo aumentó más de 4 veces (OR 4.47 CI 1.16-12.63). Estos resultados no se modificaron sustancialmente luego del ajuste con múltiples variables (*Tabla 12*)

Tabla 11. *Riesgo de desarrollar PREC de acuerdo a la clasificación tradicional de los trastornos hipertensivos del embarazo.*

Categoría	OR no ajustado	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
Normotensión (n=242)	1		1	
HA gestacional (n=78)	2,39	(1,32-4,32)	2,34	(1,29-4,29)
HA crónica (n=134)	2,63	(1,60- 5,32)	2,44	(1,44-4,33)

Tabla 12. *Riesgo de desarrollar PREC de acuerdo con la nueva clasificación propuesta.*

Categoría	Riesgo absoluto	OR no ajustado	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
Normotensión (n=242)	15,7	1		1	
HA gestacional verdadera (n=32)	12,5	0,76	(0,16-3,65)	0,72	(0,15-3,45)
Pseudo HA gestacional (n=46)	43,5	4,13	(1,58-10,77)	4,47	(1,16-12,63)
HA crónica (n=134)	32,8	2,63	(1,29- 5,32)	2,81	(1,30-6,07)

-Capítulo 4: DISCUSIÓN-

Los resultados presentados en este trabajo de Tesis sustentan que los valores de PAC utilizados actualmente como puntos de corte para definir HA en las mujeres embarazadas deben ser diferentes a los que se utilizan en la población general. Asimismo, estos deben ser distintos según el momento de la gestación, siendo mayores en la primera mitad del embarazo que luego de las 20 semanas de gestación (PA >130-80 mmHg vs. PA > 125-70 mmHg, para la primera y segunda mitad del embarazo respectivamente). Sin embargo, cuando estos nuevos puntos de corte se ajustan por las múltiples variables confundidoras, no son capaces de predecir el riesgo de desarrollar PREC de manera estadísticamente significativamente. Una posible explicación para estos resultados es que el riesgo para el desarrollo de PREC involucra mayor complejidad que simplemente los valores de PA detectados por las mediciones tradicionales en el consultorio. Apoyando a esta hipótesis, datos publicados por nuestro grupo de trabajo, demuestran que la HA-EN y sobre todo la HA nocturna en la mujer embarazada conllevan un incremento de 4-5 veces en el riesgo de desarrollar PREC, tanto en total como temprana [28,29]. Más aún, aquellas embarazadas normotensas que presentan mediciones ambulatorias de la PA diurnas normales pero nocturnas elevadas (HA nocturna aislada enmascarada) mantienen este exceso de riesgo de desarrollar PE [44].

Otra probable explicación a esta incapacidad de predecir riesgo podría estar relacionada con la alta prevalencia de la presencia de tratamiento farmacológico antihipertensivo en las mujeres estudiadas en este trabajo, ya que esta cohorte está integrada por embarazadas de alto riesgo que tienen una prevalencia de HA crónica mayor a la publicada en embarazos normales. En favor de esta hipótesis, los nuevos puntos de corte para definir HA resultaron ser menores después de las 20 semanas de gestación que durante la primera mitad del embarazo (125-70 mmHg vs. 130-80 mmhg). Esta diferencia en condiciones normales no debería ser así, ya que, en un embarazo normal de bajo riesgo, la PA desciende en la primera mitad de la gestación, para aumentar paulatinamente a partir de las 20 semanas hasta finalizar con valores similares a los del comienzo del embarazo. Por lo tanto, los valores de corte esperaríamos que sean diferentes pero, siendo más altos después de las 20 semanas de gestación.

Es muy importante resaltar que el presente trabajo de Tesis muestra que más de la mitad de las mujeres que hubieran sido clasificadas según la medición de la PAC como hipertensas gestacionales, en realidad tenían HA crónica enmascarada según los resultados del MAPA

realizado antes de las 20 semanas de gestación. Por lo tanto, estas mujeres no tienen HA gestacional verdadera porque no son estrictamente normotensas en la primera mitad de la gestación (pseudo HA gestacional). Además, las mujeres con pseudo HA gestacional, pero no aquellas con HA gestacional verdadera, tuvieron un riesgo muy alto de desarrollar PREC (~ 4 veces más riesgo). Estos datos son similares si se utilizan los nuevos puntos de corte para definir HA antes y después de las 20 semanas de gestación.

En un estudio publicado recientemente, Tita y cols. [45] demostraron que el tratamiento de la HA crónica leve (PAC 140-160/90-100 mmHg antes de las 20 semanas de gestación) se asoció con mejores resultados del embarazo, sin un aumento en el riesgo de bajo peso al nacer para la edad gestacional, destacando la importancia de identificar y tratar precozmente a las embarazadas con HA crónica. Con respecto a las mujeres con PAC <140/90 mmHg, un estudio observacional realizado en embarazadas de bajo riesgo de China mostró que las mujeres con valores entre 130-140 mmHg de PAS y/o 80-90 mmHg de PAD (medidos antes de las 20 semanas de gestación) tenían más de 2 veces el riesgo de PE, en comparación con aquellas con valores más bajos de PAC [46]. En este sentido, en estudios previamente publicados comunicamos una alta prevalencia de HA-EN en gestantes de alto riesgo con normotensión en consultorio [44]. Por lo tanto, es posible que algunos de los riesgos para desarrollar PREC observados en mujeres embarazadas sin HA en el consultorio puedan atribuirse a que, en realidad, se trataba de HA crónica enmascarada.

Es importante tener en consideración que la HA gestacional también se asocia con ECV en el seguimiento a largo plazo. En un estudio poblacional en Suecia que incluyó a más de 400.000 mujeres, la tasa de incidencia ajustada para el desarrollo posterior de cardiopatía isquémica fue de 1,6 (IC del 95 %: 1,3–2,0) cuando el primer embarazo se complicó con HA gestacional sin proteinuria [47]. En un estudio de cohorte retrospectivo, las mujeres con HA gestacional (sin PE) mostraron un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas que las mujeres normotensas emparejadas por edad, años desde el parto y número de embarazo al momento del embarazo índice [48]. Una vez más, la HA-EN no tratada podría ser una explicación plausible de la relación entre la HA gestacional y la ECV a largo plazo. Además, en el estudio de Saudan y cols., el 70 % de las mujeres con HA gestacional habían tenido HA en la gestación anterior, lo que sugiere la posibilidad de que estas mujeres tuvieran, en realidad, HA crónica [49].

Por lo tanto, nuestra cohorte de mujeres embarazadas de alto riesgo con HA gestacional está compuesta por dos subgrupos con riesgo muy diferente de desarrollar PREC: mujeres sin HA crónica que desarrollaron HA gestacional verdadera y tenían bajo riesgo de PREC (OR 0,72, IC

del 95%: 0,15-3,45) y mujeres que en realidad tenían HA-EN no tratada y tenían un riesgo muy alto de PREC (OR 4,47, IC del 95%: 1,16-12,63). Estos subgrupos podrían identificarse fácilmente mediante un MAPA realizado en la primera mitad del embarazo.

Cabe destacar que el riesgo de PREC de la pseudo HA gestacional fue mayor que el asociado a la HA crónica (OR 4,47 vs 2,81, *Tabla 4*) En la población general, Banegas y cols. [50] han descrito un fenómeno similar para el riesgo de ECV. Se ha atribuido al hecho de que la HA-EN es una afección no diagnosticada y no tratada. Los beneficios del tratamiento de la HA leve en mujeres embarazadas con HA crónica que se muestran en el estudio mencionado anteriormente de Tita y cols. [45], respaldan a ésta como una explicación plausible de nuestros hallazgos. De hecho, la *Tabla 1* muestra que los valores basales promedio de PAC y MAPA fueron normales en mujeres con HA, lo que sugiere que, en promedio, fueron tratadas adecuadamente. Por el contrario, aunque las mujeres con pseudo HA gestacional tienen una PA media normal en el consultorio, siguen siendo hipertensas según la evaluación del MAPA.

Los resultados de este trabajo son innovadores, pero sin embargo es posible reconocer ciertas limitaciones que merecen ser abordadas. En primer lugar, este estudio se realizó en una cohorte de mujeres embarazadas de alto riesgo y, por lo tanto, los hallazgos no son necesariamente extrapolables a mujeres con embarazos de bajo riesgo. Sin embargo, el nivel de desconocimiento de HA en la población general, especialmente en jóvenes, el incremento de la prevalencia de obesidad y el aumento de los embarazos en edades extremas hacen que la población de embarazadas de alto riesgo posiblemente esté siendo subestimada. Por lo tanto, probablemente resultaría oportuno que todos los embarazos sean a priori evaluados con estrategias similares para el beneficio de la madre y su descendencia. No obstante, para resolver esta limitación del estudio, debería realizarse un protocolo de similares características al descrito, incluyendo mujeres embarazadas, independientemente de ser consideradas con riesgo alto o habitual, aleatorizadas y cuyo control clínico del embarazo se realice en distintos escenarios (atención primaria, hospitales generales y especializados).

En segundo lugar, el diagnóstico de HA por MAPA se logró utilizando el mismo umbral que el utilizado para la población general. Por el momento esta parece ser la conducta adecuada. En el mismo sentido un estudio publicado recientemente de mujeres embarazadas de alto riesgo en una población del sur de China definió umbrales MAPA similares utilizando un enfoque derivado del resultado materno y fetal [51].

Tercero, este es un estudio observacional; en consecuencia, algunos sesgos no pueden ser descartados completamente. Por ejemplo, no es posible descartar que el uso de dosis bajas de aspirina, suplementos de calcio o medicamentos antihipertensivos haya influido en los resultados. Sin embargo, los valores de OR no se alteraron por el ajuste de las covariables.

Cuarto, ningún estudio mostró los beneficios para tratar la HA-EN en mujeres embarazadas. Sin embargo, el estudio CHAT mostró en el análisis de subgrupos que las mujeres con HA crónica diagnosticada y que recibían medicación anteriormente tenían un riesgo significativamente más bajo frente a HA crónica recién diagnosticada y diagnosticada que no recibían medicación (0,73 IC 95 % 0,63-0,86, 1,00 IC 95 % 0,76- 1,31 y 0,88 IC 95% 0,71-1,10 respectivamente) [45].

Finalmente, la calidad del sueño durante el estudio puede afectar la reproducibilidad del MAPA y más aun considerando que los despertares nocturnos son frecuentes en las embarazadas. Esto podría llevar a un sesgo de clasificación, catalogando a algunas embarazadas como gestantes con HA nocturna cuando en realidad no lo sean. Sin embargo, la reproducibilidad del MAPA para detectar HA nocturna es el fenotipo con mayor reproducibilidad en los estudios realizados en población general.

-Capítulo 5: Conclusión-

A pesar de las limitaciones anteriormente resaltadas, esta Tesis demuestra que los valores de PA en el consultorio tomados como punto de corte para diagnosticar PA normal o HA en mujeres embarazadas, deberían ser menores a los puntos de corte tradicionales. Sin embargo, teniendo en cuenta las consecuencias (desarrollo de PREC) este cambio, no aportaría un mayor poder predictivo de complicaciones maternas en embarazadas de alto riesgo. Así, valores de PA ~130-80 mmHg o mayores, aún sin alcanzar el rango de HA según la clasificación tradicional, deberían hacer sospechar una condición enmascarada que aumenta el riesgo de complicaciones maternas y fetales. Por lo tanto, en esta situación debería ser rutinaria la indicación de realización de un MAPA, independientemente de las semanas de gestación. Por otro lado, con la utilización de estas mediciones (MAPA), la HA gestacional parece una condición heterogénea, ya que más de la mitad de las mujeres de este estudio diagnosticadas usando solo las determinaciones de PAC tenían HA crónica enmascarada. Estas mujeres con Pseudo HA gestacional tienen un riesgo muy elevado de PREC. Por lo expuesto, un MAPA realizado antes de las 20 semanas de gestación en embarazos de alto riesgo emerge como procedimiento necesario para identificar este subgrupo. En cambio, después de las 20 semanas de gestación la utilidad del MAPA se restringe a la confirmación diagnóstica de la HA de guardapolvo blanco.

.Bibliografia

1. http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/indicadores_2019.pdf
2. He J, Irazola V, Mills KT, Poggio R, Beratarrechea A, Dolan J, Chen CS, Gibbons L, Krousel-Wood M, Bazzano LA, Nejamis A, Gulayin P, Santero M, Augustovski F, Chen J, Rubinstein A; HCPIA Investigators. Effect of a Community Health Worker-Led Multicomponent Intervention on Blood Pressure Control in Low-Income Patients in Argentina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 19;318(11):1016-1025.
3. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *Br Med J* 2002; 324:1570-1576.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
5. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the adult US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, Physician's Examiner's Training Manual, 1988-91. Hyattsville, Md: US department of Health and Human Services; 1994.
6. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865–872.
7. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13:392–400.
8. Benetos A, Rudnichi A, Safar M et al. Pulse Pressure and Cardiovascular Mortality in Normotensive and Hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32:560-564
- 9 Carbajal H, Salazar M, Riondet B et al. Ten Year Blood Pressure Trends in Nonhypertensive Inhabitants of La Plata, Argentina. *Can J Cardiol* 1998; 14:917-922.
10. Echeverría R, Camacho R, Carbajal H y cols. Prevalencia de la hipertensión arterial en La Plata. *Medicina (B Aires)* 1985; 48:22-28.
11. Cornoni-Huntley J, La Croix A, Havlik R: Race and sex differentials in the impact of hypertension in the US. The National Health and Nutrition Examination Survey I. Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 1989; 149:780-788.

12. Seccareccia F, Lanti M, Puddu P, et al. Normotensive middle age men after 5-10 years: normal blood pressure or hypertension? *J Hypertens Suppl.* 1988; 6:S602-604.
13. Leitschuk M, Cupples A, Kannel W, et al. High-Normal Blood Pressure Progression to Hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1991; 17:22-27.
14. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682-1686
15. Chakraborty DS, Lahiry S, Choudhury S. Hypertension Clinical Practice Guidelines (ISH, 2020): What Is New? *Med Princ Pract.* 2021;30(6):579-584.
16. 3. Pickering TG. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Hypertension* 2005;45:142-161
17. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021 Jul 1;39(7):1293-1302.
18. Guías de manejo, diagnóstico y tratamiento de Hipertensión arterial intersociedades (FAC-SAC-SAHA), 2017, Argentina. www.saha.org.ar.
19. Salazar MR, Espeche WG, Balbín E, Leiva Sisnieguez CE, Leiva Sisnieguez BC, Stavile RN, March C, Olano RD, Soria A, Yoma O, Prudente M, Torres S, Grassi F, Santillan C, Carrera Ramos P, Carbajal HA. Office blood pressure values and the necessity of out-of-office measurements in high-risk pregnancies. *J Hypertens.* 2019 Sep;37(9):1838-1844.
20. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310.
21. Hypertension: Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, and Therapy. *Can J Cardiol* 2011; 27:415–433.

22. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55–61.
23. Pickering TG, White WB, for the American Society of Hypertension Writing Group. ASH position paper: home and ambulatory blood pressure monitoring—when and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens* 2008;10:850–855.
24. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853.
25. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193–2198.
26. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1365-70. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70056-x. PMID: 8942516.
27. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12
28. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisnieguez CE, Minetto J, Balbín E, Soria A, Yoma O, Prudente M, Torres S, Grassi F, Santillan C, Carbajal HA. Nocturnal hypertension and risk of developing early-onset preeclampsia in high-risk pregnancies. *Hypertens Res.* 2021 Dec;44(12):1633-1640.
29. Martin Salazar, Walter Espeche, Carlos Leiva Sisnieguez, Paola Juliano, María Vulcano, Laura Sanchez Caro, Julian Minetto, Eduardo Balbin, and Horacio Carbajal. Masked Hypertension and Neonatal Outcome in High-risk Pregnancies. JHH-21-0462RR.
30. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018; 138:e426–e483
31. Hu J, Li Y, Rexrode KM, Xu S. Response by Hu et al to Letter Regarding Article, "Impact of the 2017 ACC/AHA Guideline for High Blood Pressure on Evaluating Gestational Hypertension-

Associated Risks for Newborns and Mothers: A Retrospective Birth Cohort Study". *Circ Res.* 2020 Jan 3;126(1):e5-e6.

32. La Marca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent Progress Toward the Understanding of the Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia *Hypertension* 2008; 51:982-8.

33. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4:105–145.

34. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J.Reprod Med.* 2007; 52:1046-1051.

35. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides K. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11 - 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:66-74.

36. Bar J, Maymon R, Padoa A, Wittenberg C, Boner G, Ben-Rafael Z, Hod M. White coat hypertension and pregnancy outcome. *J HumHypertens.* 1999 Aug;13(8):541-5.

37. Espeche WG, Rojas C, Stisman D, Fuentes A, Fita M, Lacunza CD, Marquez D, Grosse P, Bueno D, Zilberman J, Beaney T, Ster AC, Poulter NR, Marín M, Ennis IL. May Measurement Month 2018: an analysis of blood pressure screening results from Argentinean cohort. *Eur Heart J Suppl.* 2020 Aug;22(Suppl H):H11-H13.

38. Pillai AA, Thiyagarajan M, Sharma DK, Pant BP, Keerti Priya SB, Keepanasseril A. Maternal cardiovascular dysfunction in women with early onset preeclampsia: a cross-sectional study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Sep 5:1-6.

39. Melchiorre K, Thilaganathan B. Maternal cardiac function in preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011 Dec;23(6):440-7.

40. Orabona R, Gerosa V, Gregorini ME, Pagani G, Prefumo F, Valcamonico A, Frusca T. The prognostic role of various indices and ratios of Doppler velocimetry in patients with pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(1):57-62.

41. Christensen M, Kronborg CS, Eldrup N, Rossen NB, Knudsen UB. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment - Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? *Pregnancy Hypertens.* 2016 Apr;6(2):110-4.

42. Haas J, Barzilay E, Hourvitz A, Dor J, Lipitz S, Yinon Y, Shlomi M, Shulman A. Outcome of early versus late multifetal pregnancy reduction. *Reprod Biomed Online*. 2016 Nov;33(5):629-634. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.015. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27593480.
43. Sala ME, Romero MF, Romero A, Fasano MV, Varea AM, Carrera P, Salazar MR, Espeche WG, González HF. Neurodevelopmental assessment of infants born to mothers with hypertensive disorder of pregnancy at six months of age. *J Dev Orig Health Dis*. 2021 May 20:1-7. doi: 10.1017/S204017442100026X. Epub ahead of print. PMID: 34011422.
44. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisniegues BC, Balbín E, Leiva Sisniegues CE, Stavile RN, March CE, Grassi F, Santillan C, Cor S, Carbajal HA. Significance of masked and nocturnal hypertension in normotensive women coursing a high-risk pregnancy. *J Hypertens*. 2016 Nov;34(11):2248-52.
45. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 ; 386(19):1781-1792.
46. Wu DD, Gao L, Huang O, Ullah K, Guo MX, Liu Y, et al . Increased Adverse Pregnancy Outcomes Associated With Stage 1 Hypertension in a Low-Risk Cohort: Evidence From 47 874 Cases. *Hypertension*. 2020; 75(3):772-780.
47. Wikström AK, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG*. 2005; 112(11):1486-91.
48. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):238-244.
49. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105(11):1177-84.
50. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018; 378(16):1509-1520. Retraction in: *N Engl J Med*. 2020 Jan 29;382(8):786.

51. Lv LJ, Ji WJ, Wu LL, Miao J, Wen JY, Lei Q, et al. Thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on maternal and neonatal outcomes in late pregnancy in a southern Chinese population. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e012027.