

Artículo de Revisión

Hipertensión/ preeclampsia postparto, Recomendaciones de manejo según escenarios clínicos, seguridad en la lactancia materna, una revisión de la literatura.

Roberth Ortiz Martínez MSc¹, Cesar Augusto Rendón², Cristal Ximena Gallego³, José E. Chagüendo⁴

¹ Profesor del Departamento Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Magister Epidemiología Universidad del Valle, Colombia.

² Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca Popayán, Colombia.

³ Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca Popayán, Colombia.

⁴ Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca Popayán, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Establecer recomendaciones en el tipo de antihipertensivo que se debe seleccionar según escenarios clínicos en la hipertensión/preeclampsia postparto, dosis y pautas de seguridad en lactancia.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en inglés y español, utilizando las bases de datos PubMed, Ebsco y Science Direct, tomando como palabras clave los descriptores del Decs (español) y Mesh (inglés), realizando combinaciones con la conjunción Y (AND) y la disyunción O (OR), que hubieran evaluado el manejo, seguimiento en hipertensión y preeclampsia posparto. Como criterio de inclusión se tomaron estudios tipo Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, estudios observacionales, la calidad de los artículos se evaluó por PRISMA, CONSORT y STROBE según corresponda y se utilizó la herramienta Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgos.

Resultados: Se identificaron 59 artículos que cumplieron con los requisitos preestablecidos, se encontró que el reconocimiento de la hipertensión posparto es de vital importancia por el riesgo de complicaciones maternas, existe un grupo de mayor riesgo: las que presentaron trastorno hipertensivo ante parto sobre todo severo y con parto pretérmino, de ahí la importancia de vigilar la presión arterial en este periodo. La crisis hipertensiva requiere pronto reconocimiento, evaluación y tratamiento estandarizado para prevenir daño en órgano blanco. Los antihipertensivos de primera línea a utilizar durante la crisis son: labetalol, nifedipino, hidralazina, no existiendo diferencias estadísticas entre ellos con respecto al alcance de metas de control de presión arterial, ni en el tiempo de alcance de estas, tampoco diferencias en resultados adversos maternos perinatales, en la hipertensión no crisis el medicamento a elegir depende de la experticia sobre el fármaco que el clínico tenga, no hay un fármaco superior a otro, y finalmente se encontró que la mayoría de los antihipertensivos utilizados son de amplia seguridad en la lactancia materna, se consideran seguros de riesgo muy bajo (nivel 0) y riesgo bajo (nivel 1).

Conclusiones: Los antihipertensivos de primera línea a utilizar durante la crisis son: labetalol, nifedipino, hidralazina, en la hipertensión no crisis el medicamento a elegir depende de la experticia sobre el fármaco que el clínico tenga, no hay un fármaco superior a otro, y en lactancia materna la mayoría de los antihipertensivos son considerados de amplio margen de seguridad.

Palabras clave: posparto, preeclampsia, hipertensión, antihipertensivos, lactancia materna.

ABSTRACT

Objective: To establish recommendations on the type of antihypertensive that should be selected according to clinical scenarios in postpartum hypertension / preeclampsia, doses and safety guidelines in lactation.

Methods: A bibliographic search was performed using PubMed, Ebsco and Science Direct databases, using Decs (Spanish) and Mesh (English) descriptors as keywords, combining with the conjunction Y (AND) And O (OR) disjunction, who would have evaluated management, follow-up on hypertension, and postpartum preeclampsia. Inclusion criteria included systematic reviews, clinical trials, clinical practice guidelines, observational studies, the quality of the articles was evaluated by PRISMA, CONSORT and STROBE as appropriate and the Cochrane tool was used to assess the risk of bias.

Results: We identified 59 articles that fulfilled the pre-established requirements, we found that the recognition of postpartum hypertension is of vital importance because of the risk of maternal complications, exists a higher risk group: those who presented hypertensive disorder before delivery, especially severe and with preterm labor, hence the importance of monitoring blood pressure in this period. The hypertensive crisis requires prompt recognition, evaluation, and standardized treatment to prevent damage to the target organ. The first line antihypertensives to be used during the crisis are: labetalol, nifedipine, hydralazine, there are no statistical differences between them in relation to the reach of blood pressure control goals, nor in the time of reach of these, nor differences in adverse outcomes Maternal perinatal, in non-crisis hypertension, the drug to be chosen depends on the expert's knowledge about the drug that the clinician has, there is no drug superior to another, and finally it was found that most of the antihypertensives used are of wide safety in lactation Are considered very low risk (level 0) and low risk (level 1).

Conclusions: The first line antihypertensives to be used during the crisis are: labetalol, nifedipine, hydralazine, in non-crisis hypertension, the drug to be chosen depends on the expert's knowledge about the drug that the clinician has, there is no drug superior to another, and In breastfeeding the majority of antihypertensive drugs are considered to have a wide margin of safety.

Keywords: postpartum preeclampsia, hypertension, antihypertensives, breastfeeding.

INTRODUCCIÓN

El trastorno hipertensivo afecta al 6 al 10% de las gestantes, siendo una de las principales causas de aumento de la morbimortalidad materno perinatal (1), en el postparto se lo observa más frecuentemente en mujeres con preeclampsia antenatal, hipertensión gestacional, hipertensión crónica preexistente, aquellas con parto pretérmino, niveles altos de uratos y por último las secundarias de novo (2). La hipertensión posparto se define como presión arterial >140/90mmHg medida dos veces con diferencia de 4 horas entre el trabajo de parto y hasta las 6 semanas postparto (3,4). La mayoría de los trastornos

hipertensivos del embarazo se resuelven después del parto, sin embargo, la historia natural de la hipertensión en el puerperio y el tiempo de normalización de la presión no son conocidos (5), por lo que se recomienda vigilancia de la presión arterial en este periodo, su aparición es más frecuente entre los 3 a 6 días del puerperio (4). Estudios muestran que hasta 2/3 no tienen hipertensión antenatal y la preeclampsia posparto y eclampsia se desarrolla en el transcurso de días, pero ocasionalmente puede presentarse hasta tres semanas después del parto (4). La hipertensión puede ser antenatal hasta en un 50%, por otra parte hay un grupo de pacientes que no necesitaron antihipertensivos ante parto y que en el

puerperio temprano los pueden requerir (4). Existe incertidumbre en cuanto a la necesidad de que tratamiento antihipertensivo usar en el puerperio, debido a la preocupación de tratar pacientes sin indicación (5), los datos acerca de su uso en el posparto son limitados; las opciones han sido manejadas por grupos de expertos con base en la experiencia y al uso común y no dado por la evidencia (6).

El embarazo es un estado de sobrecarga de volumen que contribuye al aumento del gasto cardiaco, edema y elevación de tensión arterial, esta se eleva progresivamente durante los primeros cinco días después del parto, se cree que resulta de la movilización del líquido del espacio extravascular al intravascular, de seis a ocho litros de agua corporal total y los 950 mEq de sodio corporal total acumulado durante el embarazo (7). La natriuresis se ha observado de tres a cinco días después del parto, probablemente como resultado de un aumento en el péptido natriurético auricular (PNA), el cual está implicado en la natriuresis y la inhibición de la aldosterona, angiotensina II y vasopresina, aumentando la presión arterial durante la primera semana posparto (7). Otro de los mecanismos hormonales son los estrógenos y progesterona que hacen la regulación en el endotelio vascular sobre la producción de óxido nítrico (NO₂) y sus mecanismos de vasodilatación (8). El retorno a la fisiología preconcepcional puede verse alterado por condiciones como la preeclampsia, hipertensión crónica, enfermedad renal y cardíaca (1), otras secundarias tenemos: volumen de administración de fluidos intravenosos durante el parto, uso de derivados del ergot (metilergonovina y ergometrina) para la atonía uterina (9,10), uso de altas dosis de Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (9), generalmente para el control del dolor, sobre todo en posquirúrgico de cesárea (2,9). En la población general, los AINES como los inhibidores COX-2 selectivos pueden aumentar la presión arterial a una media de 5-6mmHg a través de la retención de líquidos, sodio y por vasoconstricción de la arteriola eferente renal mediado por la vía de inhibición de síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (9). Se ha descrito un efecto antidiurético de la oxitocina por su similitud en la cadena de aminoácidos con la vasopresina ya que solo difieren de 2 aminoácidos (11).

Como vemos los cambios fisiológicos durante el posparto son complejos y más aún cuando hay patologías como el trastorno hipertensivo, teniendo en

cuenta esto y además de que hay datos y evidencia limitada en cuanto al uso de antihipertensivos en el puerperio, se ve la necesidad de plantear la presente revisión con el objetivo de establecer recomendaciones en el tipo de antihipertensivo que se debe seleccionar según escenarios clínicos en la hipertensión/preeclampsia postparto, dosis y pautas de seguridad en la lactancia.

METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de publicaciones en inglés y español utilizando las bases de datos PubMed, Ebsco y Science Direct, tomando como palabras clave descriptores del Decs (español) y Mesh (inglés), realizando combinaciones con la conjunción Y (AND) y la disyunción O (OR) incluyendo términos: posparto, preeclampsia, hipertensión inducida en el embarazo, hipertensión, antihipertensivos, lactancia materna. Para la selección de los estudios se incluyeron publicaciones tipo Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, estudios observacionales. La calidad de los artículos se evaluó por PRISMA (12) (revisiones sistemáticas y meta-análisis), CONSORT (ensayos clínicos) (13), para la evaluación del riesgo de sesgos en estos se utilizó la herramienta Cochrane (14) y STROBE para observacionales (15). Con base en la literatura escogida se describe inicialmente las generalidades sobre los antihipertensivos y posteriormente tres escenarios clínicos; crisis hipertensiva en puerperio, manejo de hipertensión en no crisis y antihipertensivos y lactancia.

RESULTADOS

Se identificaron 411 publicaciones, se excluyeron 198, quedando 213, de las cuales se escogieron 59, que cumplían con los requisitos preestablecidos para la presente revisión, los restantes (154) fueron excluidos (ver Gráfica 1).

GENERALIDADES DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS

A continuación se describe las generalidades de los antihipertensivos más usados, algunas indicaciones, efectos adversos y pautas de seguridad con la lactancia, para esto se tendrá en cuenta la clasificación dada por la asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna (Valencia -España) (16), quienes clasifican los fármacos en la lactancia den cuatro niveles de riesgo:

Nivel 0. Riesgo muy bajo. Compatible con la lactancia. Sin riesgo para la lactancia en el lactante.

Nivel 1. Riesgo bajo. Bastante seguro. Riesgo leve o poco probable.

Nivel 2. Riesgo alto. Poco seguro. Valorar cuidadosamente. Evitar o emplear una alternativa más segura.

Nivel 3. Riesgo muy alto. Contraindicado. Uso de una alternativa o cese de la lactancia.

CALCIOANTAGONISTAS

El nifedipino, un vasodilatador periférico antagonista de los canales lentos de calcio; recomendado en pacientes con sobrecarga de volumen, por aumento de la perfusión renal y en la diuresis, de acción rápida e indicado en el manejo de crisis hipertensivas y de mantenimiento, puede producir taquicardia, cefalea y enrojecimiento facial, su combinación con sulfato de magnesio debe estar vigilado por el riesgo de bloqueo neuromuscular (17–20). Con respecto al uso en la lactancia materna se considera de riesgo muy bajo (nivel 0), se excreta en cantidades no significativas, no se ha observado alteraciones en los lactantes, ni tampoco altera la composición de la leche materna (16), de la misma manera la academia americana de pediatría lo toma como un medicamento compatible con la lactancia (21).

El amlodipino, un relajador directo del músculo liso vascular con buena tolerancia a largo plazo, recomendado especialmente en hipertensa crónica, se debe tener precaución en disfunción hepática, porque puede prolongar su biodisponibilidad (22), con respecto a su seguridad en la lactancia materna se clasifica como riesgo bajo (nivel 1) es decir bastante seguro, riesgo leve o poco probable (16), se excreta en la leche materna, no se han observado problemas en los lactantes, los niveles plasmáticos son muy bajos en los lactantes de madre que lo han tomado (23).

El Nimodipino puede actuar como vasodilatador cerebral y puede ser útil en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS) (24), con respecto a la seguridad en la lactancia es clasificado como nivel 0, es decir riesgo muy bajo, se excreta en la leche materna pero en cantidades mínimas (16).

El nicardipino un calcio-antagonista de segunda generación dihidropiridinico sin el potencial riesgo de bloqueo cardíaco, puede ser utilizado como alternativa de segunda línea, aunque hay poca evidencia durante la gestación, (1, 20,23). Un ensayo

comparó nicardipino con labetalol y no se demostró la superioridad de ninguno de los dos, con respecto al alcance de la meta de control de la presión arterial, alcanzaron el 20% de reducción en similar proporción, 63% para labetalol y 70% para el nicardipino, de igual manera el tiempo de alcance de esta meta fue similar estadísticamente, 12 minutos para labetalol vs 11 para el nicardipino (26), es de segunda línea de tratamiento en edema pulmonar, encefalopatía hipertensiva, falla renal aguda y accidente cerebro vascular debido a sus propiedades vasodilatadoras cerebrales y renales (1,31). Con respecto a la seguridad en la lactancia es clasificado como de riesgo muy bajo (nivel 0), compatible, sin riesgo para la lactancia y el lactante, se excreta en leche materna en cantidad nula, en el 82% indetectable o clínicamente no significativa, debido a su gran fijación a proteínas plasmáticas (16).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECAS)

Estos inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II, reduce la resistencia vascular periférica y aumenta el flujo renal, sin alterar la tasa de filtración glomerular, muy utilizado para la hipertensión en diabetes pre-gestacional o en miocardiopatías, puede producir una hipotensión profunda deterioro de la función renal, tos seca persistente, angioedema, erupción cutánea, pancreatitis, síntomas del tracto respiratorio superior, efectos gastrointestinales, alteración de las pruebas de la función hepática, ictericia colestática, palpitaciones, arritmias, angina, efectos dermatológicos incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa dermatitis y pénfigo (19,27). El enalapril es útil en pacientes donde está contraindicado otros antihipertensivos por ejemplo en pacientes con falla cardíaca, asma, donde los betabloqueadores están contraindicados, en este caso de segunda línea está el nifedipino y si fuese necesario otro antihipertensivo para el control de la presión, el enalapril sería el indicado (19,28). Con respecto a la lactancia materna es considerado de riesgo muy bajo (nivel 0), es decir que es compatible, sin riesgo para la lactancia y el lactante (16), se excreta en cantidades mínimas clínicamente no significativas, la academia de pediatría lo considera compatible con la lactancia (21).

El captopril otro IECA con similares indicaciones y efectos colaterales que el enalapril es otro antihipertensivo usualmente utilizado, con respecto a

su seguridad en la lactancia es catalogado al igual que el enalapril como de riesgo muy bajo (nivel 0) (16).

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

El Losartán, cuyo mecanismo de acción es bloquear selectivamente el receptor de angiotensina 1 presentes en numerosos tejidos (músculo liso, adrenales y miocardio) y como consecuencia, inhiben su efecto vasopresor y liberador de aldosterona. A diferencia de los IECA, estos no bloquean la degradación de bradiquinina, ni aumentan la síntesis de prostaglandinas logrando optimizar las cifras tensionales. Se ha documentado que en monoterapia ayuda a disminuir la albuminuria, tan frecuente en compromiso glomerular por preeclampsia lo cual puede llevar a prevención de la hipertensión y la progresión de la lesión renal (29), presenta efectos colaterales como: dolor para la micción, diarrea fatiga, hipoglucemia, debilidad, hipercalemia, hipotensión e hipotensión ortostática, con respecto a la lactancia materna es catalogado como de riesgo bajo es decir bastante seguro, riesgo leve o poco probable (nivel 1), tiene una elevada fijación a proteínas plasmáticas lo cual hace que su paso a leche materna sea poco probable, de igual manera debido a su baja biodisponibilidad oral hace que el paso al plasma del lactante a partir de la leche materna ingerida sea difícil, salvo en prematuros y periodo neonatal inmediato en donde puede haber mayor permeabilidad intestinal, por lo que se recomienda en estos casos otras alternativas más seguras (16).

BETABLOQUEADORES

El labetalol, bloquea los receptores alfa y beta, disminuye la tensión arterial sin alterar la perfusión placentaria, los receptores a nivel renal pueden mediar cambios en la síntesis de renina, estos pequeños cambios pueden contribuir a un efecto antihipertensivo en algunos pacientes, debe ser utilizado con precaución en gestantes con insuficiencia cardíaca o problemas de broncoconstricción pulmonar, en pacientes que presentan síntomas respiratorios los cuales pueden ser no aparentes por varios días se recomienda un agente alternativo, otros efectos colaterales tenemos hipotensión postural, dificultad para orinar, dolor de cabeza, fatiga (19,20,30), es considerado como de riesgo muy bajo (nivel 0), su concentración en la leche

es clínicamente no significativa, los niveles plasmáticos en los lactantes son muy bajos incluso indetectables (16), la academia de pediatría lo considera medicación usualmente compatible con la lactancia (21).

El metoprolol, beta-bloqueador selectivo del receptor β_1 , se recomienda especialmente en tiroiditis posparto o síntomas tirotoxicosicos y cardiopatías preexistentes, debe tenerse precaución en pacientes con asma y enfermedades pulmonares restrictivas (30), tiene efectos colaterales como falla cardíaca, hipotensión, bloqueo atrio-ventricular completo, bradicardia, con respecto a la lactancia es considerado de nivel 0, es decir riesgo muy bajo, compatible, sin riesgo para la lactancia ni para el lactante, su excreción por la leche es clínicamente no significativa (16), la academia de pediatría lo considera medicación usualmente compatible con la lactancia (21).

DIURETICOS

Estos son poco usados como antihipertensivos en el periodo posnatal, con excepción del manejo del edema pulmonar, aunque seguros pueden generar hipotensión postural, además generan mucha sed materna y asociado a la contracción de volumen puede interferir con la lactancia (30). Los tiazídicos (hidroclorotiazida) producen disminución del volumen intra y extravascular y disminución de sodio con acción vasodilatadora arteriolar directa, se reportan efectos colaterales como trombocitopenia neonatal, hipopotasemia neonatal e ictericia, con respecto a la lactancia es catalogado como Nivel 0 de riesgo, se excreta en cantidades no significativas clínicamente, su uso prolongado puede inhibir la lactancia por lo que se debe emplear la menor dosis posible, en especial en el primer mes y sobre todo cuando no está bien establecida la lactancia (16). La Academia Americana de Pediatría cataloga su medicación como usualmente compatible con la lactancia (21).

Los de asa (furosemida) se encargan de disminuir la resorción de sodio y cloro y la resistencia vascular sistémica, como se mencionó su uso es recomendado en hipertensas posparto con signos de sobrecarga de volumen o edema pulmonar (30). Estudios muestran como la terapia con furosemida en el posparto (primeras 24 horas) en pacientes con preeclampsia severa parece que puede llevar a una recuperación más rápida y eficaz de la presión y reducir la necesidad de terapia antihipertensiva (ver más adelante) (7,32), con respecto a su seguridad en

lactancia se cataloga como riesgo bajo (nivel 1), su elevada fijación a proteínas plasmáticas hace prácticamente improbable su paso a la leche, tiene baja disponibilidad oral lo cual minimiza el paso al plasma del lactante a partir de la leche materna ingerida, aunque en dosis máximas y uso prolongado pueden producir inhibición de la misma (16).

OTROS ANTIHIPERTENSIVOS

La hidralazina, vasodilatador arterio-selectivo, disminuye resistencia vascular periférica, aumenta la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco con aumento del flujo coronario, renal, cerebral, esplácnico y útero placentario, de primera línea para crisis hipertensivas en el embarazo y postparto (33–35), efectos colaterales frecuentes tenemos la presencia de palpitaciones, taquicardia, enrojecimiento, hipotensión, náuseas, vómito, diarrea, artralgia anorexia, con respecto a la seguridad en la lactancia es catalogado como de riesgo muy bajo (nivel 0), su excreción por la leche es clínicamente no significativa (16), la academia de pediatría lo considera una medicación usualmente compatible con la lactancia (21).

La Clonidina, agonista α_2 de acción central, actúa disminuyendo el flujo simpático central, aceptado durante la lactancia, produce como efecto adverso hipertensión de rebote (36), otros efectos colaterales tenemos somnolencia, mareos, sentirse cansado o irritable, boca seca, pérdida del apetito, estreñimiento, ojos secos, problemas para dormir, pesadillas, con respecto a la seguridad en la lactancia es considerado como nivel 1 es decir de riesgo bajo, bastante seguro, con riesgo leve o poco probable, puede inhibir la prolactina (16).

El alfa-metidopa talvez es el agente antihipertensivo que más se ha utilizado en el período prenatal, debido a su bien establecido historial de seguridad en relación con toxicidad fetal (37), es un agonista adrenérgico de acción central que genera disminución de la resistencia vascular sistémica a través de la disminución el tono vascular simpático, a pesar de que es considerado un opción fuerte para el control de la hipertensión en el posparto, sobre todo en las mujeres que han tenido un buen control prenatal con el agente, muchas autoridades recomiendan que debería ser descontinuado debido a sus efectos secundarios maternos, en particular, sedación, hipotensión postural y la depresión posparto (27,30,38), en contraposición otros lo recomiendan (7), se considera que ante esta

situación existen otros antihipertensivos que se deben tener en cuenta como de primera línea como el nifedipino, enalapril, labetalol lo cual sería lo recomendable. Con respecto a la lactancia materna se lo considera de riesgo muy bajo (nivel 0), es decir compatible sin riesgo para la lactancia ni el lactante, se excreta en la leche materna pero clínicamente no significativa (16).

ESCENARIOS CLÍNICOS EN LA HIPERTENSIÓN POSPARTO

1- Manejo de la crisis hipertensiva:

Con respecto al manejo de la crisis hipertensiva, se conoce que la reducción del riesgo y el manejo adecuado debe estar ceñido en una práctica segura y estandarizada, lo cual reduce la incidencia de resultados adversos maternos (35,39), entre estas tenemos las listas de chequeo o protocolos de manejo utilizados en el Reino Unido, su aplicación ha demostrado una reducción de complicaciones cerebrales y respiratorias (40,41). No hay preferencias para la elección de antihipertensivos y dependen de la condición clínica, factores de riesgo y otros eventos asociados tanto del fármaco como de la paciente (27), las crisis pueden incluir urgencia y emergencia, dependiendo si hay compromiso de órgano blanco (falla ventilatoria, edema pulmonar, infarto de miocardio, disección aortica, pre-eclampsia) (1,42,43), el ACOG no hace esta distinción, se ha observado que la presión sistólica $>160\text{mmHg}$ es un factor de riesgo mayor para accidente cerebrovascular aún más que la diastólica(1,39,44,45). La crisis se define como: presión arterial sistólica $>160\text{mmHg}$ o diastólica $>110\text{mmHg}$ en la presencia de una preeclampsia o eclampsia (4, 35,46). El manejo inicial incluye la reducción rápida de la presión, por medio de antihipertensivos endovenosos, buscando metas de presión sistólica entre 140 y 150 mmHg; y diastólicas entre 90 y 100mmHg, con el fin no afectar la autorregulación de la vasculatura cerebral normal (35). Dentro de los antihipertensivos endovenosos de primera línea tenemos; el labetalol e Hidralazina, ambos efectivos y seguros para la crisis en el puerperio (33,34). Un ensayo clínico aleatorizado los comparo para la crisis en el puerperio, encontrando no diferencias significativas con respecto al alcance del control de las cifras tensionales propuestas como meta, la hidralazina alcanzo la meta en un 83,3% y el labetalol en un 87,5 % ($P > 0,05$), con respecto a resultados maternos como eclampsia, oliguria,

síndrome de HELLP, hipertensión severa persistente no se encontraron diferencias entre los dos antihipertensivos ($P>0.05$), de igual manera no presentaron diferencias estadísticas con respecto a efectos colaterales ($P>0.05$) (33). Otro estudio encontró similares resultados al comparar labetalol endovenoso vs nifedipino oral, aunque el nifedipino muestra tener un control más rápido de la presión, 40 minutos (rango intercuartilico entre 20-60) vs 60 minutos (rango intercuartilico 40-85) con respecto al labetalol ($P= 0,008$), respecto a dosis requeridas también se encontraron diferencias estadísticas fueron de 2 y 3 para el nifedipino y labetalol respectivamente ($P=0.008$), no se presentaron diferencias estadísticas con respecto efectos colaterales ($P>0,05$) (17), en contraposición otro ensayo clínico no encontró estas diferencias respecto al tiempo, la mediana del tiempo tomado para alcanzar la presión arterial deseada fue de 30 minutos (rango intercuartilico 22.5-67.5) frente a los 45 minutos (rango intercuartilico 30-60) para el nifedipino y labetalol respectivamente ($P = 0,59$), en esta estudio también se encontró que ambos antihipertensivos disminuyeron en forma significativa las cifras tensionales tanto sistólica como diastólica ($P< 0,05$), pero no se presentaron diferencias entre ellos en el control tanto para presión sistólica como diastólica ($P>0,05$), concluyendo que ambos regímenes son igual de efectivos en el control agudo de la presión arterial severa durante el embarazo (47). Magee y col. en una revisión sistemática en la cual se compararon hidralazina, nifedipino, labetalol en el manejo de hipertensión severa posparto no encontraron diferencias estadísticas con respecto al uso de terapia antihipertensiva adicional entre los grupos (RR 0,58; IC 95%: 0,04 - 9,07) (7). En un revisión sistemática más reciente que tuvo como objetivo revisar la eficacia de los antihipertensivos orales para el manejo de la hipertensión del embarazo / posparto severa, identifico 15 ensayos controlados aleatorios (915 mujeres) en el embarazo y después del parto, la mayoría de los ensayos compararon nifedipino con otro fármaco generalmente parenteral hidralazina o labetalol, la revisión encontró que el nifedipino logro un adecuado control de las cifras tensionales en la mayoría de las mujeres similar a la hidralazina (RR 1,07; IC: 95% 0,98-1,17), al compararlo con el labetalol tampoco se presentó diferencia estadística (RR 1,02; IC 95%: 0,95-1,09). Con respecto a resultados adversos maternos o fetales no se presentaron diferencias estadísticas (18). En conclusión la literatura evidencia que esto tres

antihipertensivos; labetalol, hidralazina y nifedipino, son agentes de primera línea en el manejo de la hipertensión severa en el posparto (18,19). Se debe tener en cuenta consideraciones si se inicia el manejo con alguno de ellos, así: labetalol; valorar presión cada 10 minutos después del primer bolo, si no hay control adecuado en el tercer bolo se requiere adicionar 10 mg de hidralazina (valoración con cuidado crítico o unidad de alta dependencia obstétrica); hidralazina; valorar cifras tensionales cada 15 minutos, si después de los dos bolos iniciales no hay control iniciar 20 mg de labetalol, revalorar, si persiste con hipertensión severa dar 40 mg endovenosos y valoración por equipo multidisciplinario (cuidado crítico, medicina interna, anestesiología), con el nifedipino; se debe monitorear la presión cada 20 minutos, si después de los 20 minutos de la administración de 30 mg persiste con hipertensión severa se debe iniciar 40 mg de labetalol e interconsulta con equipo multidisciplinario (35) (ver tabla 1, para dosis y consideraciones clínicas).

El nitroprusiato de sodio, potente vasodilatador específico, es terapia de segunda línea, amerita estrecha vigilancia de las cifras tensionales, útil en casos hipertensión severa refractaria, disección aortica, edema agudo de pulmón y disfunción ventricular izquierda, por su metabolismo hepático y eliminación renal se debe tener precaución en pacientes con disfunción hepato-renal, además en pacientes con encefalopatía hipertensiva aumenta la presión intracraneana con riesgo aumentado de edema cerebral (1,48,49).

2- Manejo de la hipertensión posparto (no crisis):

El manejo de la hipertensión posparto depende de las cifras tensionales. Una revisión sistemática de buena calidad (7), evaluó los beneficios y riesgos del manejo de la hipertensión posparto leve a moderada, evaluando si un tratamiento hipertensivo es mejor que placebo y si un fármaco ofrece ventajas sobre otro. En el uso de antihipertensivos en preeclampsia antenatal con el objetivo de prevenir hipertensión posparto esta revisión encontró 4 ensayos clínicos (358 mujeres), que compararon furosemida, nifedipino, L-arginina con placebo o ningún tratamiento, encontrando que para las gestantes con preeclampsia antenatal, la furosemida en el puerperio se asoció con una tendencia a la reducción en el uso de la terapia antihipertensiva intrahospitalaria (7). En terapia hipertensiva para hipertensión posparto leve a moderada los autores encontraron 3 ensayos (189 gestantes) que compararon el timolol, hidralazina oral

y nifedipino con la metildopa, encontrando que el uso de terapia antihipertensiva adicional no diferido entre estos antihipertensivos (RR 0,92; IC95%: 0,20-4,20) (7). Los autores concluyen que la furosemida en el postparto podría disminuir la necesidad de terapia antihipertensiva adicional, que la utilización de cualquier agente hipertensivo en el posparto debe basarse en el conocimiento del clínico del fármaco (7). La guía Canadiense recomienda que a las gestantes con hipertensión postparto se les debe evaluar para preeclampsia ya sea que surja de novó o exista un empeoramiento respecto al periodo prenatal, se debe recalcar que hasta un 25 % se puede presentar daño en órgano blanco en el puerperio (46,50-52), de la misma manera recomienda que se debería considerar la posibilidad de continuar el manejo antihipertensivo en especial en aquellas con preeclampsia antenatal y sobre todo las que presentaron parto pretérmino, en caso de necesidad de antihipertensivos en pacientes sin comorbilidades la terapia busca una meta de presión arterial < 140/90 mmhg, caso especial es aquellas pacientes con diabetes pregestacional donde la meta es <130/90 mmhg, dentro de los antihipertensivos que recomienda están: nifedipino, labetalol, captopril, Enalapril, metildopa (7,46). En el posparto se debe confirmar que la disfunción de órganos blanco esté resuelta, no se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sobre todo si la presión es de difícil de controlar, ya que puede exacerbar la hipertensión, causar daño renal agudo y alterar la función plaquetaria (7). La duración de la terapia antihipertensiva generalmente es hasta 2 semanas posparto, pero hay pacientes sobre todo las que presentaron preeclampsia severa menor de 34 semanas los pueden requerir hasta 6 semanas (38,50).

3- Seguridad en la lactancia materna:

Previamente se documentó en cada uno de los antihipertensivos su seguridad en la lactancia materna, en su mayor parte se consideran seguros de riesgo muy bajo (nivel 0) y riesgo bajo (nivel 1) (16), en general sus efectos en el neonato depende de varios factores: dosis materna, velocidad del paso del fármaco en la leche, concentración, mecanismo de acción, efecto sobre la producción y la inmadurez en el riñón neonatal la cual pueden alterar los niveles sanguíneos (53,54). Las guías del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recomiendan utilizar con seguridad en la lactancia:

Alpha-betabloqueadores, Calcioantagonistas, IECAS (55). Los diuréticos no son considerados, los

tiazídicos disminuyen e incluso suprimen la producción de leche en altas dosis (7). Pueden verse otros efectos neonatales según la dosis: trombocitopenia, ictericia e hipokalemia, la espinorolactona puede ser compatible en lactancia (53). Los betabloqueadores no han demostrado efectos teratogénicos, aunque sobrepasan la leche materna y sus concentraciones son bajas. En raras ocasiones pueden alcanzar niveles suficientes que causen síntomas de beta-bloqueo al neonato. Los fármacos con acción alfa-beta-bloqueante se han demostrado seguros en lactancia como el labetalol. Hay datos escasos acerca del carvedilol (53). Se debe tener consideraciones con los IECAS en madres que han tenido fetos pretérminos extremos, debido a que hipotéticamente se ha planteado riesgos cardiovasculares y renales.

DISCUSION

Se realizó una búsqueda de la mejor evidencia disponible, evaluando la calidad de los estudios en términos estandarizados de lectura crítica, encontrando al final 59 artículos. Con respecto a la definición hipertensión posparto hay un acuerdo en la literatura revisada (2-4). Los estudios señalan que las causas más frecuentes de hipertensión posparto son hipertensión gestacional y preeclampsia, sobre todo si se presentan pretérmino (3,4,46,50-52), de igual manera es imperativo control de la presión en el puerperio ya que hasta en un 50% no pueden tener hipertensión antenatal, teniendo un pico de presentación entre 3 a 6 días (4,7). Hay un acuerdo en el manejo de la crisis hipertensiva, el cual debe ser estandarizado y basado en protocolos de manejo, listas de chequeo (4,7,35,41,56), la primera línea farmacológica incluye: labetalol, nifedipino, hidralazina, con amplia seguridad en lactancia (7,33,34,47). Con respecto a la hipertensión no crisis la revisión muestra que no hay un fármaco con ventajas con respecto a otro y que la elección debe basarse en la experticia del clínico sobre este (7, 33, 34,47). Es importante siempre la búsqueda de daño de órgano blanco (4,50-52) y se debe tener cuidado con el uso de AINES durante este periodo ya que estos pueden aumento de la presión arterial y que esta de convierta de difícil manejo y además producir daño renal (4,7). Con respecto a antihipertensivos y lactancia, en su mayoría son considerados seguros de riesgo muy bajo (nivel 0) y riesgo bajo (nivel 1) (16), la NICE y la guía Canadiense recomienda Alfa-betabloqueadores, Calcioantagonistas, IECAS(4,55).

Para finalizar se recomienda la consejería debido al riesgo cerebro cardiovascular a largo plazo preconcepcional y el seguimiento de estas pacientes, (57-59).

Figura número 1

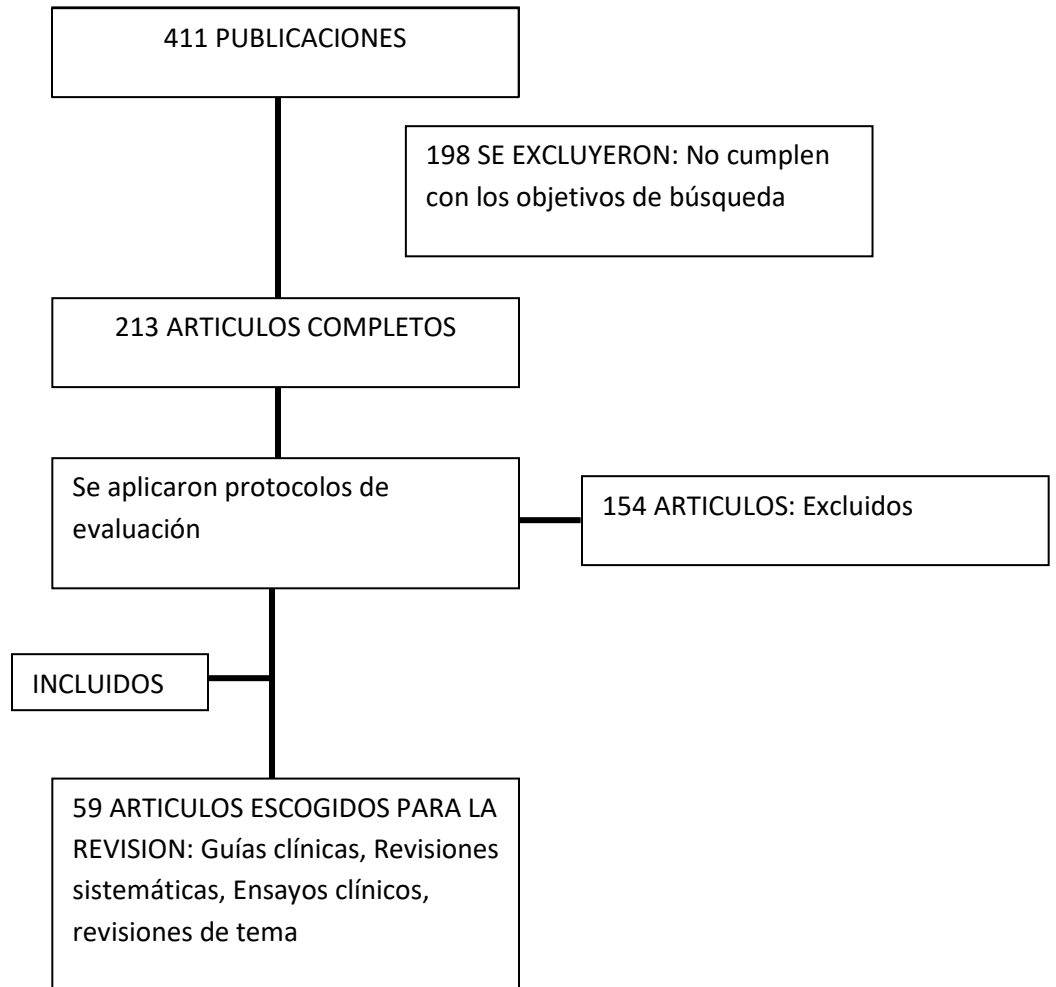


Tabla 2. Línea de tratamiento en crisis hipertensiva en el periodo posparto y consideraciones clínicas

FARMACO	LABETALOL	HIDRALAZINA	NIFEDIPINO
Indicación	Primera o segunda línea	Primera o segunda línea	Primera o segunda línea
Vía de administración	Oral, Endovenoso	Endovenoso, subcutáneo, intramuscular	Oral
Dosis	Inicio EV: 20mg, luego 40 mg cada 20-30 minutos, no control 80 mg cada 20 min, no control 80 mg, pasar en 2 minutos. Infusión: 60 mcg/kg/min, Máximo: 300mg/día Oral: 100-400 mg cada 12 horas, Max: 2.4 gr/día.	Inicio EV: 5mg, luego 5-10mg IV cada 20 minutos. Máximo:30mg/día, Infusión: mantenimiento 50-150 mcg/min	Inicio Oral: 10mg, repetir 20 mg en 20 minutos de ser necesario. Máximo: 60 mg/día dividido en 4 dosis.
Efectos Adversos	Hipotensión postural, mareo, cansancio, cefalea, rash, dificultad para la micción, náuseas, vomito, dolor epigástrico, daño hepático	Cefalea, náuseas, sudoración, arritmia, precipitación de angina, ansiedad, hiperreflexia	Taquicardia, palpitaciones, rubicundez, náuseas, diarrea, urticaria, diarrea, aumento de la micción, mialgia, tremor, dolor ocular
Contraindicaciones	Asma, falla cardiaca no controlada, bradicardia marcada, enfermedad del seno, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado, shock cardiogénico, acidosis metabólica, enfermedad arterial periférica severa, feocromocitoma	Lupus eritematoso sistémico, taquicardia severa, falla cardiaca de alto gasto, insuficiencia miocárdica mecánica, pulmonar, disección aortica, porfiria	Shock cardiogénico, estenosis aortica avanzada, angina inestable, historia de infarto menor a un mes, porfiria
Seguridad en lactancia	Si	Si (monitoreo neonatal)	Si

Esquema de tratamiento adaptado del Colegio Americano de Ginecología (35)

CONCLUSION

El reconocimiento de la hipertensión posparto es de vital importancia por el riesgo de complicaciones maternas, hay un grupo de mayor riesgo: las que presentaron trastorno hipertensivo ante parto sobre todo severo y con parto pretérmino, de ahí la importancia de vigilar la presión arterial en este periodo. La crisis hipertensiva requiere pronto reconocimiento, evaluación y tratamiento para prevenir daño en órgano blanco, principalmente el accidente cerebrovascular. Se tiene que tener un manejo estandarizado, dentro de los antihipertensivos de primera línea en crisis tenemos: labetalol,

nifedipino, hidralazina, en la hipertensión no crisis el medicamento a elegir depende de la experticia sobre el fármaco que el clínico tenga y no hay un fármaco superior a otro y con respecto a la lactancia la mayor parte de los antihipertensivos utilizados tienen un amplio margen de seguridad. Finalmente declaramos no conflicto de interés.

BIBLIOGRAFIA

1. Too GT, Hill JB. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. Semin Perinatol. 2013; 37(4):280-7.

2. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(6):470–5.
3. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010; 341(253):c2207–c2207.
4. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2014; 4(2):105–45.
5. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010; 29(3):294–300.
6. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. Postpartum management of hypertension. *BMJ*. 2013; 346(251):f894–f894.
7. Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
8. Orshal JM. Gender, sex hormones, and vascular tone. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003; 286(2):233R – 249.
9. Makris A, Thornton C, Hennessy A. Postpartum hypertension and nonsteroidal analgesia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(2):577–8.
10. Singhal AB, Bernstein RA. Postpartum Angiopathy and Other Cerebral Vasoconstriction Syndromes. *Neurocrit Care*. 2005; 3(1):091–7.
11. Conrad KP, Gellai M, North WG, Valtin H. Influence of Oxytocin on Renal Hemodynamics and Sodium Excretion. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 689(1 The Neurohypo):346–62.
12. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina*. 2010; 135(11):507–11.
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340(2311):c332–c332.
14. Website [Internet]. [cited 2017 Jan 13]. Available from: Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de INTERVENCIONES www.cochrane.org/training/cochranehandbook
15. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit*. 2009; 23(2):158.e1–158.e28.
16. e-lactancia.org [Internet]. e-lactancia.org. [cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://e-lactancia.org/>
17. Shekhar S, Sharma C, Thakur S, Verma S. Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1057–63.
18. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, Payne BA, Gordon R, Vidler M, et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG*. 2014; 121(10):1210–8.
19. Chandiramani M, Shennan AH, Waugh JJS. Modern management of postpartum hypertension. *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health*. 2007; 12(5):37–42.
20. Nij Bijvank SWA, Nij SW, Duvekot JJ. Nicardipine for the Treatment of Severe Hypertension in Pregnancy: A Review of the Literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2010; 65(5):341–7.
21. Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. *Pediatrics*. 2001; 108(3):776–89.
22. Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Cecchi S, Landi B, Battistoni GI, Vitali P, et al. Nifedipine versus labetalol in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286(3):637–42.
23. Naito T, Kubono N, Deguchi S, Sugihara M, Itoh H, Kanayama N, et al. Amlodipine passage into breast milk in lactating women with pregnancy-induced hypertension and its estimation of infant risk for breastfeeding. *J Hum Lact*. 2015; 31(2):301–6.
24. Chobanian AV. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003; 289(19):2560.
25. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.
26. Elatrous S, Noura S, Ouanes Besbes L, Marghli S, Bouassar M, Sakkouhi M, et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and

- labetalol. *Intensive Care Med.* 2002; 28(9):1281–6.
27. Ghuman N, Rheiner J, Tendler BE, White WB. Hypertension in the Postpartum Woman: Clinical Update for the Hypertension Specialist. *J Clin Hypertens.* 2009; 11(12):726–33.
28. Tan L. The management of postpartum hypertension. *BJOG.* 2002; 109(7):733–6.
29. Fanelli C, Fernandes BHV, Machado FG, Okabe C, Malheiros DMAC, Fujihara CK, et al. Effects of losartan, in monotherapy or in association with hydrochlorothiazide, in chronic nephropathy resulting from losartan treatment during lactation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; 301(3):F580–7.
30. Smith M, Waugh J, Nelson-Piercy C. Management of postpartum hypertension. *Obstet Gynecol.* 2013; 15(1):45–50.
31. Peacock WF, Frank Peacock W, Hilleman DE, Levy PD, Rhoney DH, Varon J. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *Am J Emerg Med.* 2012; 30(6):981–93.
32. Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin JN Jr. Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(1):29–33.
33. Vigil-De Gracia P, Gracia PV-D, Ruiz E, López JC, de Jaramillo IA, Vega-Maleck JC, et al. Management of Severe Hypertension in the Postpartum Period with Intravenous Hydralazine or Labetalol: A Randomized Clinical Trial. *Hypertens Pregnancy.* 2007; 26(2):163–71.
34. Magee LA. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003; 327(7421):955–950.
35. Committee Opinion No. 623. *Obstetrics & Gynecology.* 2015; 125(2):521–5.
36. Bunjes R, Schaefer C, Holzinger D. Clonidine and breast-feeding. *Clin Pharm.* 1993; 12(3):178–9.
37. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: blood pressure control and side effects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84(6):419–26.
38. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart.* 2004; 90(12):1499–504.
39. Website [Internet]. [cited 2017 Jan 13]. Available from: 27- Hypertension in Pregnancy - ACOG [Internet]. [citado 29 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>
40. Steer P. Saving Mothers' Lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *BJOG.* 2011; 118(11):1404–1404.
41. Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, Lyons G, Mason GC, Russell IF, et al. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG.* 2005; 112(7):875–80.
42. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42(6):1206–52.
43. Flanigan JS, Vitberg D. Hypertensive Emergency and Severe Hypertension: What to Treat, Who to Treat, and How to Treat. *Med Clin North Am.* 2006; 90(3):439–51.
44. Martin JN, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and Severe Preeclampsia and Eclampsia: A Paradigm Shift Focusing on Systolic Blood Pressure. *Obstetrics & Gynecology.* 2005; 105(2):246–54.
45. Wagner SJ, Acquah LA, Paul Lindell E, Craici IM, Wingo MT, Rose CH, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Eclampsia: Pressing the Case for More Aggressive Blood Pressure Control. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(9):851–6.
46. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36(5):416–38.
47. Raheem IA, Saaid R, Omar SZ, Tan PC. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *BJOG.* 2011; 119(1):78–85.
48. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, et al. The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014; 55(1):11–6.
49. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JAMA.* 2000; 283(7):897.
50. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: Relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171(2):506–12.

51. Tan L-K, de Swiet M. The management of postpartum hypertension. *BJOG*. 2002; 109(7):733–6.
 52. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debarge V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for postpartum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 125(1):59–65.
 53. Ghanem FA, Movahed A. Use of Antihypertensive Drugs during Pregnancy and Lactation. *Cardiovasc Drug Rev*. 2008; 26(1):38–49.
 54. Schaefer C, Lawrence R. Specific drug therapies during lactation. In: *Drugs during Pregnancy and Lactation*. 2007. p. 621–2.
 55. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jan 14]. Available from: <http://goo.gl/IB8tjD>
 56. Paech M, McDonnell N. Faculty of 1000 evaluation for Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.9021958.9589054>
 57. Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the Risk of Future Vascular Disease and Mortality: A Review. *J Midwifery Womens Health*. 2016; 61(3):315–24.
 58. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335(7627):974.
 59. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? *Epidemiol Rev*. 2014; 36:57–70.
-