

## Artículos de Revisión

### Enfermedades cardio-metabólicas en el embarazo: Revisión sobre diagnóstico, tratamiento y proyección del riesgo cardiovascular a largo plazo

### Cardio-metabolic diseases in pregnancy: a review on diagnosis, treatment and projection of long-term cardiovascular risk

Fernando Manzur-Jattin<sup>a,b</sup>, Hugo Corrales-Santander<sup>c</sup>, Cristhyan Pacheco-Ayos<sup>b,d</sup>, Luis Fernando Carbonell-Riquett<sup>b,e</sup>, Juan González-Oñate<sup>b,d</sup>, Andrea Ardila-Saenz<sup>b,f</sup>, Angélica Manotas-Molina<sup>b,d</sup>, Libia Manotas-Molina<sup>b,e</sup>, Luznevis Pérez-Llerena<sup>b,f</sup>.

<sup>a</sup> Cardiólogo, Master en ensayos clínicos, PhD Cardiología Anatomoclínica - Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

<sup>b</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>c</sup> Médico toxicólogo. Profesor Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

<sup>d</sup> Médico, Facultad de Medicina - Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>e</sup> Médico, Facultad de Medicina - Universidad Libre, Barranquilla, Colombia.

<sup>f</sup> Médico, Facultad de Medicina - Universidad Del Sinu, Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Luis Fernando Carbonell Riquett, luiscarbonell16@gmail.com

#### RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares representan la mayor causa de morbimortalidad a nivel mundial. Si bien presenta un descenso en la población general, en las mujeres tiende a mantenerse estable la prevalencia de enfermedad coronaria. Varios factores propios de la mujer predisponen a que esto ocurra, incluyendo el embarazo, mediado tanto por los cambios hematológicos y cardiovasculares característicos de la gestación; como por patologías asociadas, principalmente trastornos hipertensivos del embarazo y diabetes gestacional. Su presencia se ha asociado fuertemente a la aparición a futuro de otras patologías de alto riesgo cardiovascular como hipertensión crónica, dislipidemia y diabetes mellitus. Dado el impacto que esto representa, se hace imperante la identificación de grupos de alto riesgo y la implementación de medidas preventivas, así como de diagnóstico precoz y tratamientos adecuados con el fin de disminuir complicaciones materno-fetales en las etapas perinatal y posparto.

**Palabras claves:** Enfermedades cardiovasculares, complicaciones cardiovasculares del embarazo, preeclampsia, diabetes gestacional.

#### ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Although there is a decrease in general population, the prevalence of coronary heart disease remains stable in women. Several factors typical of womenkind predispose to cardiovascular disease, including pregnancy, mediated by hematological and

cardiovascular changes characteristic of it; and by associated pathologies, mainly hypertensive disorders and diabetes. The presence of these diseases has been strongly associated with future presence of other conditions of high cardiovascular risk such as chronic hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus. Given this impact, the identification of high-risk groups and the implementation of preventive measures, as well as early diagnosis and adequate treatment in order to reduce both maternal and fetal complications in perinatal and postpartum stages becomes imperative.

**Keywords:** Cardiovascular disease, Cardiovascular Pregnancy Complications, Pre-eclampsia, Gestational Diabetes.

### Cuadro de abreviaturas

Abreviatura	Español	Ingles
ACOG	Colegio Americano de obstetricia y ginecología	American College Of Obstetricians And Gynecologist
ACT	Agua Corporal Total	Total Body Water
ACTH	Adrenocorticotropina	Adrenocorticotropic Hormone
ADA	Asociación Americana De Diabetes	American Diabetes Association
Ag	Angiotensinógeno	Angiotensinogen
AI	Aldosterona	Aldosterone
DXC	Desoxicorticosterona	Desoxycorticosterone
EPY	Eritropoyesis	Erythropoiesis
ET	Estrógenos	Estrogen
FC	Frecuencia Cardiaca	Heart Rate
FDA	Administración De Alimentos Y Medicamentos	Food And Drug Administration
GC	Gasto Cardiaco	Cardiac Output
GH	Hormona Del Crecimiento	Growth Hormone
GR	Glóbulos Rojos	Red Blood Cells
LP	Lactógeno Placentario	Human Placental Lactogen
Na	Sodio	Sodium
NO	Oxido Nítrico Endotelial	Oxide Nitric endotelial
OP	Osmolalidad Plasmática	Plasma Osmolality
PA	Presión Arterial	Blood Pressure
PAS	Presión Arterial Sistólica	Systolic Blood Pressure
PG	Progesterona	Progesterone
PGL	Prostaglandinas	Prostaglandins
PLT	Prolactina	Prolactin
R	Renina	Renin
RVP	Resistencia Vascular Periférica	Peripheral Vascular Resistance
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona	Renin Angiotensin Aldosterone System
VDG	Vasodilatación Generalizada	Generalized Vasodilation
VP	Volumen Plasmático	Plasma Volume
VSM	Volumen Sanguíneo Materno	Maternal Blood Volume

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte a nivel mundial; en 2015 se produjeron aproximadamente 17.7 millones de muertes en el mundo secundarias a estas.<sup>1</sup>

Se ha recopilado evidencia sobre la asociación entre patologías obstétricas y el riesgo cardiovascular a futuro<sup>2</sup>, despertando el interés por estudiar la gestación, y comorbilidades asociadas a dicha condición y su impacto en la salud cardiovascular.<sup>3</sup>

El embarazo se puede considerar como la principal prueba a la que puede ser sometido el cuerpo de la mujer. Este proceso lleva consigo cambios estructurales, funcionales, metabólicos y cardiovasculares; dichos cambios pueden generar una predisposición para el desarrollo de eventos adversos durante la misma gestación y en el periodo postparto.<sup>4</sup>

La presentación de patologías como trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, parto pretérmino y bajo peso al nacer, se han asociado a patologías de alto riesgo cardiovascular en el posparto, tanto a corto como mediano plazo.<sup>5,6</sup>

### *Fisiología cardiovascular en el embarazo*

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos necesarios en la mujer. Estos buscan favorecer que la gestación transcurra sin afecciones al feto en crecimiento.<sup>7</sup> Lo anterior, se traduce en adaptaciones hemodinámicas que son de vital importancia en los desenlaces materno -fetales.<sup>8</sup>

La disminución de la RVP secundaria a la vasodilatación producida por el aumento del óxido nítrico (ON) y los efectos de la progesterona a nivel muscular; activan mecanismos de compensación a nivel del eje renina – angiotensina – aldosterona para garantizar una adecuada perfusión tisular.<sup>11</sup>

En lo que respecta al equilibrio hidrosalino, el volumen plasmático aumenta entre un 40% a 50% (ver figura 1).<sup>9</sup> Esto junto a un incremento del 25% en la frecuencia cardíaca y una disminución de la RVP lleva a un aumento del gasto cardíaco que puede ascender hasta un 45% en la semana 24 de gestación.<sup>8,10-13</sup>

En pacientes con preeclampsia se ha encontrado niveles más bajo de aldosterona, lo que podría sugerir un rol en la angiogénesis placentaria de esta hormona, además de la retención de sodio a nivel tubular.<sup>8,11</sup> (ver figura 2).

### *Patología cardiovascular previa y embarazo*

Existen variables que se asocian a desenlaces adversos durante la gestación, como la paridad, edad, peso, dislipidemia, entre otras. Es importante identificar estas condiciones preexistentes debido a que son factores de riesgo para desarrollar trastornos hipertensivos.<sup>14,15</sup>

Egeland et al, realizaron un estudio de cohorte prospectivo en 13217 gestantes y analizaron múltiples variables preconcepcionales y su asociación con el desarrollo de trastornos hipertensivos en el embarazo.<sup>14</sup> (Ver tabla 1).

## TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los trastornos hipertensivos del embarazo se mantienen como una de las causas principales de morbimortalidad en las gestantes.<sup>16</sup> Acorde a las guías americanas de obstetricia (American College of Obstetrics & Gynecology) los trastornos hipertensivos del embarazo se clasifican según se señalan en la tabla 2.<sup>17</sup> La relevancia a futuro de estos trastornos radica en su relación establecida con el riesgo cardiovascular y su impacto en salud y costos.<sup>18</sup>

Desde el estudio Framingham de 1948 se viene reconociendo la importancia de la hipertensión como un factor crucial en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.<sup>19</sup> Asimismo, en 2017 la Asociación Americana del Corazón (AHA) publicó sus guías sobre manejo de la hipertensión, con un radical cambio: reducción en el punto de corte para el diagnóstico, basando esta premisa no en valores absolutos de cifras tensionales, si no en el valor del riesgo cardiovascular asociado.<sup>20</sup>

Debido a que, de los cuatro trastornos descritos, dos de ellos ya tienen un diagnóstico claro, en esta revisión solo se enfocará lo relacionado a la preeclampsia y la hipertensión gestacional.

Actualmente no existe un modelo que explica por sí solo el desarrollo de preeclampsia. Diferentes modelos incluyen disfunción endotelial placentaria que libera a la circulación sistémica factores antiangiogénicos y proinflamatorios<sup>21,22</sup>. Otro modelo relaciona la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de angiotensina-II con efecto agonista, que se han demostrado estar presentes durante el puerperio tardío en mujeres con antecedente de preeclampsia, como una posible causa de hipertensión subsecuente<sup>23</sup>.

En lo que respecta a la hipertensión gestacional, no hay una fisiopatología clara, y se habla de esta como un estadio previo a la preeclampsia con una mejor adaptación materna a los factores inflamatorios.<sup>24</sup>

Como se reconoció anteriormente, el cálculo del riesgo cardiovascular es fundamental para dirigir el tratamiento. Para esto existen múltiples scores, no obstante, en ninguno de ellos se incluye la población gestante, por lo que no está validado su uso.<sup>25</sup> De igual manera, los grandes ensayos clínicos que han guiado la terapia antihipertensiva tampoco han incluido a embarazadas.<sup>26</sup> Es así como las definiciones para los trastornos hipertensivos en el embarazo distan notablemente de la población general, y aunque se reconoce que se debe disminuir el punto de corte, esto no ha sucedido.

Con el objetivo de disminuir el desarrollo de preeclampsia, se recomienda clasificar el riesgo de las pacientes de acuerdo a las condiciones descritas en la tabla 3. Adicionalmente se recomienda el inicio de aspirina en quienes cumplan estos criterios a una dosis 100-150 mg/día a partir de la semana 12 hasta la 36-37.<sup>27,28</sup>

En el año 2015 se llevó a cabo el estudio CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study), el cual evaluó si existían diferencias entre un control estricto vs convencional de presión arterial. Se aleatorizaron 987 mujeres al grupo de control estricto (PAD 85 mmHg) vs convencional (PAD 100 mmHg) y se evaluó el desenlace primario compuesto de pérdidas maternas o cuidado intensivo neonatal mayor a 48 horas. No se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos.<sup>29</sup> No obstante, se encontró un mayor riesgo en el grupo convencional para desarrollar hipertensión severa y sus implicaciones

cardiovasculares maternas. Entre los fármacos de elección, no hay evidencia sólida si alguno presenta mayor beneficio o menores efectos adversos. Tanto las guías de la AHA como la ACOG recomiendan indistintamente el uso de alfa y beta bloqueadores mixtos o bloqueante de canales de calcio (nifedipino).<sup>17</sup>

A falta de un score objetivo que permita evaluar el riesgo a 10 años, se han llevado a cabo estudios que miden la incidencia de desenlaces cardiovasculares antes y después de 10 años de seguimiento en pacientes con diagnóstico de preeclampsia/hipertensión gestacional, encontrándose lo siguiente (Tabla 4).<sup>30-33</sup>

## DIABETES GESTACIONAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es definida como la intolerancia a la glucosa, la cual inicia o es reconocida por primera vez durante la gestación.<sup>34</sup> Su prevalencia es muy variable, Europa reporta entre el 2-6% de gestantes, en Estados Unidos se estima entre el 7-18%, para América Latina esta alrededor del 10-33% y en Colombia oscila entre 1,43- 6,3%.<sup>35,36</sup>

### Diagnóstico

La American Diabetes Association (ADA) recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75g a las 24-28 semanas de gestación. Se hace el diagnóstico si se cumple alguna de las siguientes condiciones:<sup>37</sup>

- Glucosa en ayunas  $\geq 92$  mg/dL
- Glucosa posprandial 1h  $\geq 180$  mg/dL
- Glucosa posprandial 2h  $\geq 153$  mg/dL

### Tratamiento no farmacológico

Después del diagnóstico, el tratamiento comienza con nutrición controlada (dirigida y seguida por nutricionista), actividad física, y control de peso dependiendo del peso pregestacional. Estudios sugieren que con estas medidas casi el 80% de las pacientes con DMG logran metas glicémicas.<sup>38</sup>

### Terapia oral vs inyectable

La recomendación actual indica que el manejo estándar de la DMG debe realizarse con insulino terapia, sin embargo, esta terapia presenta

múltiples desventajas tales como: varias inyecciones al día, riesgo de hipoglicemias y ganancia de peso. Por lo cual recurrir a este tratamiento requiere una guía estricta y detallada para su autocuidado seguro, que muchas veces no se puede garantizar por parte de las pacientes por su nivel socioeconómico, cultural, entre otros. De modo que el cambio a terapia oral subsanaría estas dificultades.<sup>39</sup>

El uso de metformina en la gestación sigue siendo controvertido debido a que atraviesa la placenta y alcanza concentraciones significativas en cordón umbilical; por tal motivo en la práctica diaria no está sistematizado su uso.<sup>32</sup>

Gui et al, en el año 2013 comparó el uso de metformina versus insulina para el tratamiento de mujeres con DMG o mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 2. Encontró resultados comparables en ambos grupos en cuanto a metas glicémicas y desenlaces neonatales. Además la metformina redujo el riesgo de hipoglucemia neonatal RR 0,63; IC del 95% [0.45-0.87 ] e hipertensión inducida por el embarazo RR 0.56, IC 95% [0.37-0.85], y ganancia de peso gestacional reducida (diferencia media -2.07, IC del 95%: [-2.88 a -1.27] en comparación con la terapia con insulina.<sup>40</sup>

Además, el uso de metformina en el embarazo ha reportado beneficios cardiovasculares adicionales, como prevención en preeclampsia e hipertensión gestacional, aunque esto debe corroborarse con estudios más amplios ya que la evidencia actual solo ha sido en ensayos pequeños sin significación estadística.<sup>41</sup>

#### *Metas glicémicas*

De acuerdo a la ADA y ACOG, una meta de hemoglobina glicada (HbA1c) <6% sería lo ideal, teniendo en cuenta que la anemia fisiológica presente en el embarazo reduce el valor de referencia de esta. No obstante, si existen riesgos de hipoglicemia una meta entre 6.5-7% podría ser benéfico. Para las pacientes insulinoquirientes se plantean metas en ayunas <95 mg/dL y posprandiales <120 mg/dL.<sup>42</sup>

Teniendo en cuenta esto, ¿una meta más estricta favorece menores desenlaces cardiovasculares y obstétricos?

Una revisión de Cochrane de 2016 sobre metas glicémicas en DMG, en un pequeño ensayo clínico

con 180 pacientes no demostró diferencias significativas en cuanto a metas estrictas vs convencionales y mejores desenlaces maternos (desarrollo de trastornos hipertensivos, parto por cesárea) o fetales (RCIU, macrosomía, bajo peso al nacer).<sup>43</sup>

Extrapolando otro estudio en gestantes con diabetes mellitus tipo 1 pregestacional, tampoco se encontraron diferencias en desenlaces materno-fetales, pero en el grupo intensivo se reportaron más efectos adversos.<sup>44</sup>

Es importante señalar que, si se utiliza únicamente la HbA1c como indicador de control metabólico puede resultar poco confiable debido a la anemia fisiológica presente, por lo tanto, se recomienda que las metas terapéuticas se guíen de forma conjunta con la glucosa plasmática en ayunas, especialmente en el segundo y tercer trimestre.<sup>45</sup>

#### **PAPEL DE LAS ESTATINAS EN EL EMBARAZO**

Actualmente las estatinas son categoría X según la FDA, por lo que no se recomienda su uso en el embarazo.<sup>46</sup> Sin embargo, estas tienen múltiples efectos benéficos como la antiagregación plaquetaria, modulación de la respuesta inflamatoria y aumento en la actividad de la sintasa de óxido nítrico endotelial. Además, juegan un papel fundamental en el manejo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que se intenta incorporar estos beneficios en las gestaciones con alto riesgo cardiovascular. En función de esto existen estudios que buscan replantear la categoría asignada por la FDA.

Karalis et al, realizaron una revisión sistemática con 16 estudios, incluyendo un ensayo clínico controlado aleatorizado y 4 revisiones sistemáticas, cuyos resultados sugieren la ausencia de relación entre el uso de estatinas hidrofílicas y efectos teratogénicos, apuntando a ser seguras durante la gestación.<sup>47</sup>

Zarek et al, en el año 2014 publicaron un metaanálisis que recopiló 6 estudios de casos y controles. Este buscaba determinar el riesgo de aparición de malformaciones fetales con el uso de estatinas en la población gestante. Encontraron que no había diferencias en la presentación de malformaciones fetales entre el grupo control y el grupo expuesto RR 1,15 IC95% [0.75-1.76].<sup>48</sup>

Debido a la calidad de la evidencia actual se requieren estudios más rigurosos que permitan establecer su uso seguro y sus potenciales beneficios en los embarazos de alto riesgo cardiovascular.

## CONCLUSIONES

La relación entre embarazo y riesgo cardiovascular es un hecho importante para tener en cuenta durante la valoración actual y a futuro en la salud de la mujer. La presencia de desenlaces maternos adversos podría considerarse como un equivalente de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se hace imperante la necesidad de una estimación objetiva del riesgo para esta población y de investigar más en nuevas terapias que ayuden a disminuir el riesgo, prevenir dichos eventos y que al mismo tiempo sean seguros durante el embarazo y postparto.

## REFERENCIAS

- World Health Organization. Enfermedades cardiovasculares. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>. Published 2017.
- Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(1):1-19. doi:10.1007/s10654-013-9762-6
- Shapiro KS, Desai NR, Elder RW, Lipkind HS, Chou JC, Spatz ES. Cardio-obstetrics: Recognizing and managing cardiovascular complications of pregnancy. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(1):43-52. doi:10.3949/ccjm.87a.18137
- Wenger NK. Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol*. 2014;113(2):406-409. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.054
- Lane-Cordova AD, Khan SS, Grobman WA, Greenland P, Shah SJ. Long-Term Cardiovascular Risks Associated With Adverse Pregnancy Outcomes: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(16):2106-2116. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.092
- Riise HKR, Sulo G, Tell GS, et al. Hypertensive pregnancy disorders increase the risk of maternal cardiovascular disease after adjustment for cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol*. 2019;282(2019):81-87. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.097
- Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-1008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89-94. doi:10.5830/CVJA-2016-021
- Troiano NH. Physiologic and hemodynamic changes during pregnancy. *AACN Adv Crit Care*. 2018;29(3):273-283. doi:10.4037/aacnacc2018911
- Iacobaeus C, Andolf E, Thorsell M, Bremme K, Ostlund E, Kahan T. Cardiac function, myocardial mechano-energetic efficiency, and ventricular-arterial coupling in normal pregnancy. *J Hypertens*. 2018;36(4):857-866. doi:10.1097/HJH.0000000000001612
- Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-1008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029
- Rafik R, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens*. 2009;21(11):2257-2264. doi:10.1097/HJH.0b013e3283300541
- Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery. *Cardiol Clin*. 2012;30(3):317-329. doi:10.1016/j.ccl.2012.05.004
- Egeland GM, Klungsøyr K, Øyen N, Tell GS, Næss Ø, Skjærven R. Preconception cardiovascular risk factor differences between gestational hypertension and preeclampsia: Cohort Norway study. *Hypertension*. 2016;67(6):1173-1180. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07099
- Dayan N, Lanes A, Walker M, Spitzer K LC. Effect of chronic hypertension on assisted pregnancy outcomes: a population-based study in. *Fertil Steril*. 2015;105(4):1003-1009. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.039
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*.

- 2006;367(9516):1066-1074. doi:10.1016/S0140-6736(06)68397-9
17. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2019;44(3):170. doi:10.1097/NMC.0000000000000523
  18. Stevens W, Shih T, Incerti D, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):237-248.e16. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.032
  19. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
  20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams Sr KA, Williamson JD WJJ. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1785-1822. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.745
  21. Kvehaugen AS, Dechend R, Ramstad HB, Troisi R, Fugelseth D, Staff AC. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension.* 2011;58(1):63-69. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172387
  22. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014;5:1-11. doi:10.3389/fphys.2014.00372
  23. Xia Y, Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: Preeclampsia and beyond. *Circ Res.* 2013;113(1):78-87. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300752
  24. Tangerås LH, Austdal M, Skråstad RB, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(11):2478-2485. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305817
  25. Stuart JJ, Tanz LJ, Cook NR, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and 10-Year Cardiovascular Risk Prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(11):1252-1263. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.077
  26. Food and Drug Administration. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry. 2018;4(April 2018):1-14. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm%0Ahttp://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
  27. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
  28. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
  29. Goyal M, Demchuk AM, Hill MD. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372:2366-2368. doi:10.1056/NEJMc1504715
  30. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, et al. Incident coronary heart disease after Preeclampsia: Role of reduced fetal growth, preterm delivery, and parity. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):1-13. doi:10.1161/JAHA.116.004158
  31. Cirillo PM, Cohn BA. Pregnancy complications and cardiovascular disease death 50-year follow-up of the child health and development studies pregnancy cohort. *Circulation.* 2015;132(13):1234-1242. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003901
  32. Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, Damholt MB, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: Nationwide cohort study. *Br Med J.* 2019;365(3):1-9. doi:10.1136/bmj.l1516
  33. Ying W, Catov JM, Ouyang P. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(17):1-9. doi:10.1161/JAHA.118.009382
  34. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Gestational diabetes mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):R43-R51. doi:10.1530/EJE-15-0378
  35. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe:

- Prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med.* 2012;29(7):844-854. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03541.x
36. Ruiz-Hoyos BM, Londoño-Franco Ángela L R-AR. Prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional por curva de tolerancia a la glucosa en semanas 24 a 28. Cohorte prospectiva en Armenia Colombia, 2015-2016. *Rev Colomb Obs Ginecol.* 2018;69(2):108-116. <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3056>.
  37. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):S66-S76. doi:10.2337/dc20-S006
  38. Verc\_oza Viana L, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3345-3355. doi:10.2337/dc14-1530
  39. Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(2):284. doi:10.4239/wjd.v6.i2.284
  40. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0064585
  41. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(6):706-714. doi:10.1002/uog.19084
  42. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):S183-S192. doi:10.2337/dc20-S014
  43. Martis R, Brown J, Alsweiler J, Crawford TJ, Crowther CA. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;4(4):CD011624. doi:10.1002/14651858.CD011624.pub2
  44. Middleton P, Crowther CA, Simmonds L. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):58. doi:10.1002/14651858.CD008540.pub4
  45. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. *NICE Guidel.* 2015;63(2008):42.
  46. Kusters DM, Lahsinoui HH, Van De Post JAM, et al. Statin use during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(3):363-378. doi:10.1586/erc.11.196
  47. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1081-1090. doi:10.1016/j.jacl.2016.07.002
  48. Zarek J, Koren G. Motherisk rounds: The Fetal Safety of Statins: A Systematic Review Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2014;36(6):506-509. doi:10.1016/S1701-2163(15)30565-X

### TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1.** Factores de riesgos para desarrollar trastornos hipertensivos en el embarazo

	Hipertensión gestacional OR (IC 95%)	Preeclampsia OR (IC 95%)	Preeclampsia pretérmino OR (IC 95%)	Preeclampsia a término OR (IC 95%)
Hipertensión arterial	-	3.5 (2.48–4.97)	3.8 (2.04–7.08)	3.4 (2.32–5.01)
IMC 25 – 29.9	1.8 (1.31–2.56)	1.7 (1.32–2.18)	1.2 (0.69–1.92)	1.9 (1.46–2.52)
IMC >30	4.2 (2.86–6.21)	2.0 (1.35–3.02)	2.2 (1.13–4.09)	2.0 (1.21–3.14)
Hipercolesterolemia	1.9 (1.11–3.10)	1.8 (1.17–2.84)	2.4 (1.24–4.65)	1.6 (0.94–2.85)
Hipertrigliceridemia	1.3 (0.84–2.03)	2.4 (1.71–3.30)	2.3 (1.29–4.07)	2.4 (1.65–3.52)

Nota. Adaptado de Effect of chronic hypertension on assisted pregnancy outcomes : a population-based study in. Fertil Steril. <sup>14</sup>

**Tabla 2.** Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo.

Trastorno hipertensivo	Definición
Preeclampsia	Elevación de la presión arterial $\geq$ 140/90 mmHg después de 20 semanas acompañado de proteinuria o disfunción de órgano blanco.
Hipertensión gestacional	Elevación de la presión arterial $\geq$ 140/90 mmHg después de 20 semanas sin datos de disfunción de órgano blanco.
Hipertensión crónica	Presión arterial elevada antes de 20 semanas o después de 12 semanas posparto.
Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada	Presión arterial elevada previamente documentada con aparición de novo de proteinuria o disfunción de órgano blanco.

Nota. Fuente: Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202. <sup>17</sup>

**Tabla 3.** Características clínicas asociadas al desarrollo de preeclampsia

Alto riesgo (Cualquiera de los siguientes)	Moderado riesgo (dos o más)
Trastorno hipertensivo en embarazo previo	Primer embarazo
Enfermedad renal crónica	Edad mayor a 40 años
Enfermedad autoinmune (LES o Síndrome Antifosfolípido)	Periodo intergenésico mayor a 10 años
Diabetes Mellitus tipo 1 o 2	IMC > 35 al ingreso del control prenatal
Hipertensión arterial crónica	Multigestante

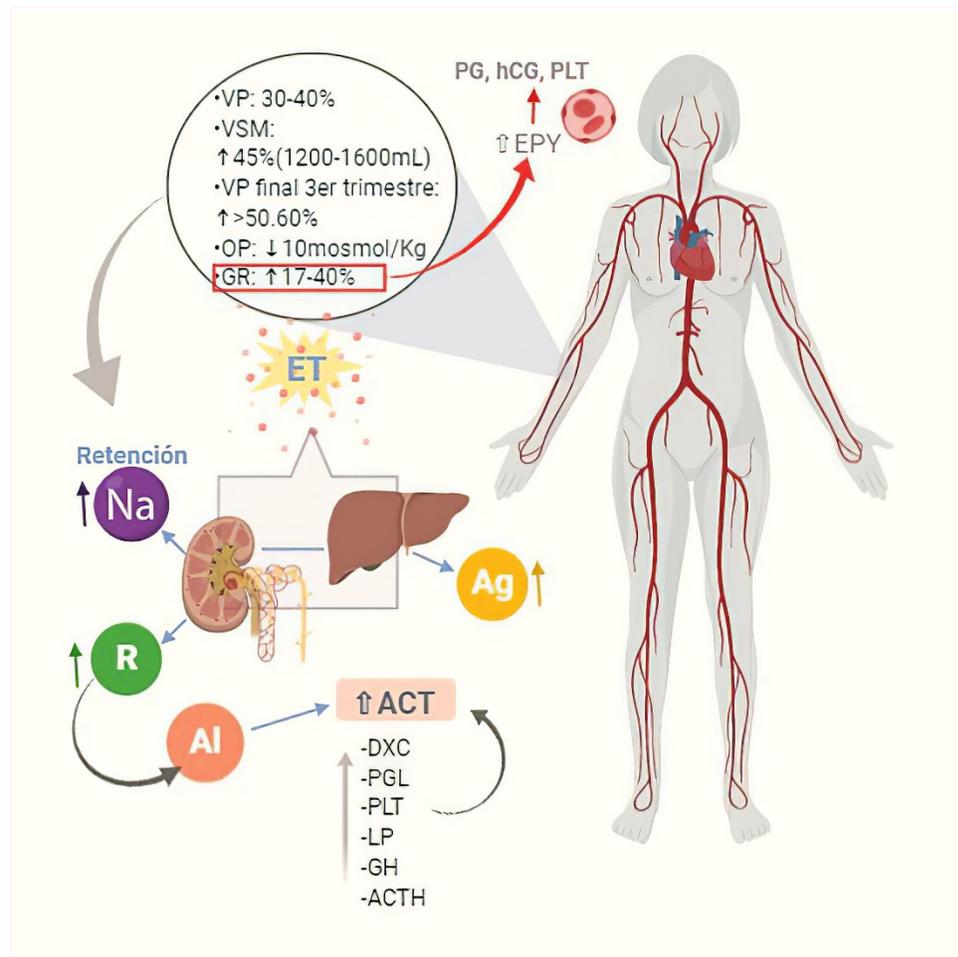
Nota. Adaptado de Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies<sup>28</sup>

**Tabla 4.** Incidencia de desenlaces cardiovasculares en preeclampsia/hipertensión gestacional

Seguimiento	Trastorno	Hipertensión gestacional	Preeclampsia
<10 años	RCV	++	++
	HTA	+++	+++
	ERC	+	++
	RCV	+	++
	HTA	+++	+++
>10 años	Enfermedad Coronaria	+	++
	ACV	+	+
	FC	+	+
	ERC	+	+
	Muerte	+	++

Nota. Fuente: adaptado de Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Cardiovascular Risk<sup>33</sup>

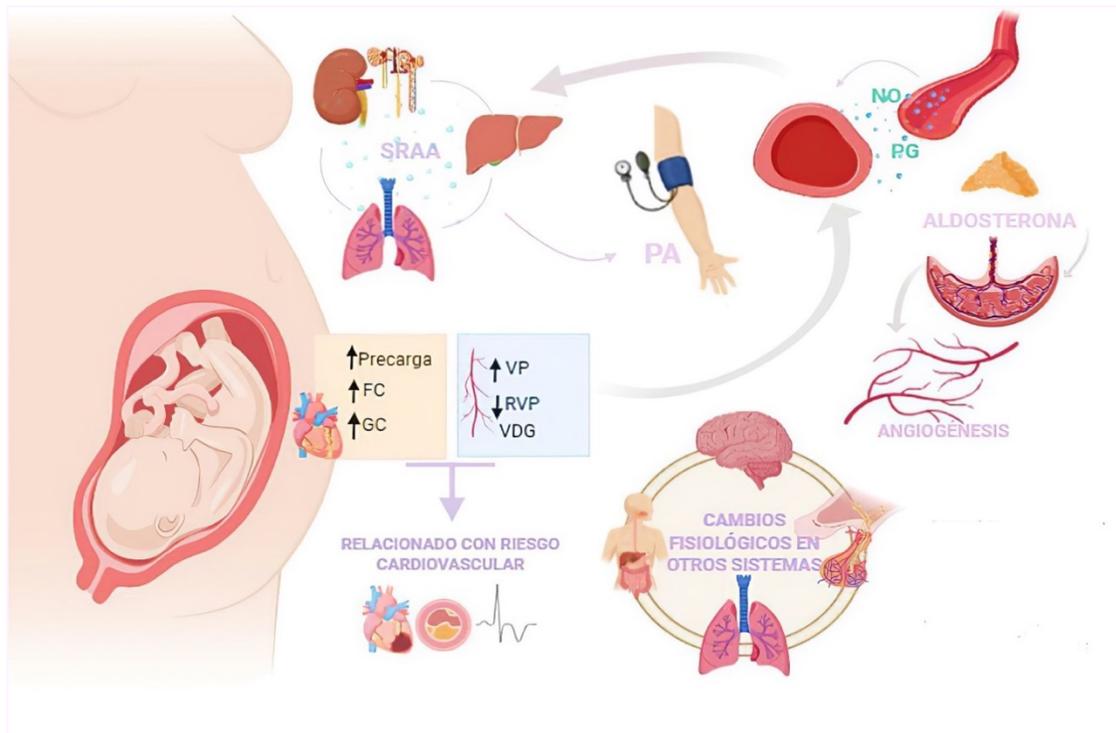
RCV: Riesgo cardiovascular, HTA: Hipertensión arterial, ERC: Enfermedad renal crónica, ACV: Accidente cerebrovascular, FC: Falla cardíaca. +: Riesgo aumentado levemente (HR<2) ++: Riesgo aumentado moderadamente (HR>2), +++ Riesgo marcadamente aumentado (HR>3)



**Figura 1.** Mecanismos del aumento de la volemia en el embarazo

ET:estrógenos, VP:volumen plasmático, VSM: volumen sanguíneo materno, OP: osmolalidad plasmática, GR: glóbulos rojos, Na: sodio, R: renina, Al: aldosterona, Ag: angiotensinógeno, ACT: agua corporal total, PG: progesterona, PLT: prolactina, EPY: eritropoyesis, DXC: desoxicorticosterona, PGL: prostaglandinas, LP: lactógeno placentario, GH: hormona del crecimiento, ACTH: adrenocorticotropina.

Durante el período de gestación, el estado hipervolémico es producto de cambios fisiológicos provenientes de diversos mecanismos que aún no son totalmente claros. El estrógeno cumple una función relevante en mencionado proceso, promueve la producción de renina renal en las células yuxtglomerulares, aumenta la producción de angiotensinógeno, sustrato de la renina, por parte del hígado, la renina a su vez estimula la producción de aldosterona y en conjunto, se eleva la retención de Na y agua resultando en incremento de la volemia. Existen otras hormonas que contribuyen a la hipervolemia como, las prostaglandinas, la prolactina, la hormona del crecimiento, la hormona adrenocorticotrófica, la desoxicorticosterona y el lactógeno placentario.



**Figura 2.** Cambios fisiológicos cardiovasculares durante el embarazo. FC: frecuencia cardíaca, GC: gasto cardíaco, VP: volumen plasmático, RVP: resistencia vascular periférica, VDG: vasodilatación generalizada, SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona, PA: presión arterial, NO: óxido nítrico; PG, progesterona.<sup>8,11</sup>