

# ARTÍCULO ORIGINAL

## ORIGINAL PAPER

1. Médico y Cirujano, Residente Especialización en Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre, Cali-Colombia
2. Médico y cirujano, Hospital Universitario San José, Popayán-Colombia; Hospital Susana López de Valencia, Popayán, Cauca-Colombia
3. Empresa Social del Estado Buena Esperanza, Villanueva, Nariño - Colombia
4. Centro de Especialistas Minga-Popayán, Cauca-Colombia

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno.

Recibido: 4 enero 2019

Aceptado: 31 marzo 2019

Publicación online: 22 julio 2019

Correspondencia:

Luis Miguel Tatal Muñoz

📍 Cl 9 N # 8 A-07. Popayán, Cauca, Colombia

☎ 3206764762

✉ luismitatal@gmail.com

Citar como: Tatal Muñoz LM, Martínez Rodríguez JE, Ruíz Dorado LC, Erazo Moncayo LD, Ponce Ayala R, Caicedo Cabezas YK. Manejo farmacológico de la hipertensión materna durante la lactancia: un reto terapéutico. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(3):285-291. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov66i2183>

# Manejo farmacológico de la hipertensión materna durante la lactancia: un reto terapéutico

## Pharmacological management of maternal hypertension during breastfeeding: A therapeutic challenge

Luis Miguel Tatal Muñoz<sup>1</sup>, John Edward Martínez Rodríguez<sup>2</sup>, Lizeth Cristina Ruiz Dorado<sup>2</sup>, Leidy Diana Erazo Moncayo<sup>3</sup>, Rodrigo Ponce Ayala<sup>3</sup>, Yohana Katherine Caicedo Cabezas<sup>4</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgov66i2183>

### ABSTRACT

**Introduction:** Hypertensive disorders of pregnancy may persist or appear in the postnatal period, and may require treatment while breastfeeding. There is no current consensus on the pharmacological management of hypertension in this context, and it may represent a challenge for the clinician. **Objective:** To review the literature on the pharmacological management of maternal hypertension during breastfeeding. **Methods:** We conducted a literature search on the subject in ScienceDirect, PubMed-Medline, Embase biomedical, SciELO and Cochrane Library, using the terms: "pregnancy induced hypertension AND therapeutics", "postpartum hypertension AND therapeutics", "pregnancy induced hypertension AND treatment", "postpartum hypertension AND treatment". Results: Forty-four relevant articles were considered suitable for this review. **Conclusions:** The literature reviewed suggests that nifedipine, enalapril, captopril and metoprolol are relatively safe drugs for the breastfeeding infant.

**Key words:** Preeclampsia, Hypertension, pregnancy-Induced, Therapeutics, Postpartum period, Breastfeeding.

### RESUMEN

**Introducción.** Los trastornos hipertensivos del embarazo pueden aparecer y persistir en el puerperio, pudiendo requerir tratamiento durante el periodo de lactancia. Actualmente, no existe consenso acerca del manejo farmacológico, y representa un reto terapéutico para el clínico. **Objetivo.** Revisar la literatura acerca del manejo farmacológico de la hipertensión materna durante la lactancia. **Métodos.** Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en las siguientes bases de datos: ScienceDirect, PubMed-Medline, Embase biomedical, SciELO y Cochrane Library, con los términos: 'pregnancy induced hypertension, AND therapeutics', 'postpartum hypertension AND therapeutics', 'pregnancy induced hypertension AND treatment', 'postpartum hypertension AND treatment'. **Resultados.** Se encontró 44 artículos relevantes para llevar a cabo la presente revisión. **Conclusiones.** No existe evidencia suficiente para demostrar la seguridad de cualquiera de los fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión materna durante la lactancia. La literatura sugiere que nifedipino, enalapril, captopril y metoprolol, son los fármacos empleados con seguridad relativa para el lactante.

**Palabras clave.** Preeclampsia, Hipertensión inducida por el embarazo, Terapéutica, Periodo posparto, Lactancia materna.



## INTRODUCCIÓN

La hipertensión posparto se diagnostica con cifras tensionales sistólicas mayores a 140 mmHg o diastólicas superiores a 90 mmHg, las cuales debutan o se mantienen en el puerperio, dentro de las doce semanas siguientes al parto<sup>(1-4)</sup>. El término incluye un espectro de patologías que abarca la hipertensión crónica, la hipertensión gestacional persistente y la preeclampsia. En Colombia, los trastornos hipertensivos del embarazo representan la principal causa de mortalidad materna, mientras que en los Estados Unidos son la segunda<sup>(5-6)</sup>.

Los trastornos hipertensivos pueden afectar hasta 10% de las gestaciones<sup>(7-11)</sup>. La incidencia general de la hipertensión posparto oscila entre 3 y 26%, con un valor de 12% descrito en Colombia, de acuerdo a Conde y colaboradores<sup>(1,12)</sup>. La prevalencia oscila entre 0,3 y 27,5%<sup>(9,14)</sup>, sin datos precisos calculados para Colombia, pudiendo existir un subregistro<sup>(13-15)</sup>.

En la actualidad, es poca la información acerca del manejo de la hipertensión materna durante el periodo de lactancia<sup>(16)</sup>, sin que exista consenso respecto al manejo farmacológico en términos de seguridad para el lactante. En este sentido, las recomendaciones derivan especialmente de modelos teóricos o de niveles de evidencia inferiores, lo cual dificulta la toma de decisiones en el ámbito clínico. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión narrativa actualizada de la literatura, respecto al manejo farmacológico de la hipertensión materna durante el periodo de lactancia.

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura publicada en las siguientes bases de datos durante los años 2009-2019: ScienceDirect, PubMed-Medline, Embase biomedical, SciELO y Cochrane Library. Se usó los términos 'pregnancy induced hypertension AND therapeutics', 'postpartum hypertension AND therapeutics', 'pregnancy induced hypertension AND treatment', 'postpartum hypertension AND treatment'. Para establecer las directrices de tratamiento, la búsqueda estuvo limitada a los idiomas inglés y español, incluyéndose revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y guías de manejo. En este

mismo sentido, se excluyeron los estudios de cohorte, casos y controles, series de casos, reportes de caso, editoriales y cartas al editor. No obstante, se incluyeron referencias con diferente nivel de evidencia, necesarias a consideración de los autores, para el desarrollo de los demás tópicos de la presente revisión. Cada una de las referencias fue revisada de forma independiente por dos coautores, definiéndose su inclusión en el presente manuscrito por consenso. Decisiones disparejas fueron resueltas con la participación de un tercer coautor.

## RESULTADOS

Mediante búsqueda estructurada se encontraron 44 artículos con información relevante para el desarrollo de la presente revisión.

### MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN MATERNA DURANTE LA LACTANCIA

Los trastornos hipertensivos que afectan a la mujer en el embarazo pueden mantenerse e incluso aparecer en el periodo posparto, de tal manera que en los casos en que se requiere manejo farmacológico, este suele concomitar con el periodo de lactancia del recién nacido<sup>(17-22)</sup>.

### INDICACIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No existe evidencia para recomendar el manejo farmacológico de la hipertensión posparto leve a moderada<sup>(1,23)</sup>. Diversas guías de hipertensión asociada al embarazo sugieren el tratamiento antihipertensivo en la hipertensión severa<sup>(24)</sup>. La Sociedad Canadiense de Hipertensión recomienda el tratamiento de la hipertensión materna y fomenta el tratamiento farmacológico en casos de cifras de hipertensión severa, hipertensión no severa con criterios de severidad, hipertensión gestacional con hipertensión posparto con cifras de presión arterial diastólica mayores o iguales a 100 mmHg -que persisten después de tres días posparto o generan compromiso de órgano blanco- y en mujeres con hipertensión crónica preexistente al embarazo<sup>(1,23)</sup>.

### MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

Una revisión sistemática estudió la eficacia de fármacos antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión materna en el periodo posparto, concluyendo que no existe evidencia para



el tratamiento de las mujeres con hipertensión leve a moderada. Mientras que, en hipertensión severa, no existe evidencia en favor de alguno de los agentes antihipertensivos. Por lo anterior, se sugiere que el uso de cualquier agente antihipertensivo se base en la familiaridad del médico con el fármaco<sup>(1,2)</sup>.

Teóricamente, en su mayoría, los medicamentos alcanzan en alguna cantidad la leche materna, aunque rara vez lo hacen con niveles plasmáticos clínicamente significativos para el lactante<sup>(16)</sup>. Los mecanismos involucrados, se cree, involucran fenómenos de difusión a favor de gradiente para los fármacos más liposolubles, y transportadores activos en el caso de los fármacos hidrofílicos. Para lograr alcanzar la leche materna, los medicamentos deben presentar un peso molecular bajo y alcanzar niveles séricos altos con poca unión a las proteínas plasmáticas maternas. Aun así, muchos de estos tienen una constante de solubilidad (PKa) básica, por lo cual se ionizan al llegar a la leche materna, quedando confinados en esta. Además, la aparición de efectos clínicos deletéreos en el recién nacido, implica una suficiente biodisponibilidad a través del tracto gastrointestinal del lactante<sup>(16,17)</sup>.

## SEGURIDAD EN LA LACTANCIA

El uso de los medicamentos antihipertensivos en el posparto depende fundamentalmente de su seguridad para el lactante. La Asociación para la Promoción e Investigación Científica y Cultural de la Lactancia Materna clasifica la seguridad de los fármacos en la lactancia en 4 niveles, tal y como se describe en la tabla 1<sup>(25)</sup>.

## MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

**Diuréticos.** Los diuréticos están indicados solamente en el escenario de la hipertensión con

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE LOS MEDICAMENTOS DURANTE LA LACTANCIA MATERNA SEGÚN LA ASOCIACIÓN PARA LA PROMOCIÓN E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y CULTURAL DE LA LACTANCIA MATERNA (APILAM).

Nivel	Clasificación del riesgo
0	Riesgo muy bajo. Compatible con la lactancia. Sin riesgo para la lactancia en el lactante.
1	Riesgo bajo. Bastante seguro. Riesgo leve o poco probable.
2	Riesgo alto. Poco seguro. Valorar cuidadosamente. Evitar o emplear una alternativa más segura.
3	Riesgo muy alto. Contraindicado. Uso de una alternativa o cese de la lactancia.

sobrecarga hídrica y edema pulmonar<sup>(26)</sup>. Debe considerarse además la posibilidad de que estos medicamentos puedan reducir la producción de leche materna, sin que hasta el momento exista evidencia de primer nivel que confirme o desvirtúe dicha hipótesis<sup>(17)</sup>.

La hidroclorotiazida es considerada con nivel 0 de riesgo. Se cree que su uso prolongado puede entorpecer la lactancia, debiendo reducirse la dosis a la menor posible, especialmente durante el primer mes. La *American Academy of Pediatrics (AAP)* considera este medicamento como compatible con la lactancia<sup>(1,25,26)</sup>.

En contraste, la furosemida corresponde a un nivel 1 de riesgo. Algunos estudios han sugerido que, cuando se administra en las primeras 24 horas después del parto, normaliza la presión arterial y disminuye la necesidad posterior de antihipertensivos<sup>(1,25)</sup>. Los diuréticos de asa (de Henle) cruzan a la leche materna, pero la biodisponibilidad por vía oral en recién nacidos es muy baja. Además, podrían suprimir la lactancia, especialmente durante el primer mes posparto. La AAP no ha generado recomendaciones en cuanto a su uso durante la lactancia<sup>(27)</sup>.

La espironolactona tiene un nivel 0 de riesgo. Debido a sus propiedades antiandrogénicas, tiene contraindicación relativa durante el periodo de lactancia<sup>(1)</sup>. La AAP la considera compatible con la lactancia. La espironolactona disminuye la secreción de prolactina, pero al parecer carece de efecto supresor sobre la producción de leche. Este fármaco se excreta en leche materna en cantidades muy distantes de la dosis pediátrica y es aparentemente seguro, especialmente en ciclos de uso corto<sup>(25)</sup>.

**Calcioantagonistas.** Los calcioantagonistas aumentan la perfusión renal y mejoran la diuresis, por lo cual son los fármacos de elección en hipertensión que cursa con sobrecarga hídrica<sup>(1,26)</sup>. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiazem, sufren gran unión a plasmáticas con relación leche/plasma menor a 1<sup>(17,26)</sup>. Nifedipino, nimodipino y nitrendipino tienen excreción mínima hacia la leche, por lo que son teóricamente seguros para los lactantes<sup>(28)</sup>. Por su parte, nicardipino alcanza concentraciones más grandes en la leche materna, por lo que se debería evitar su uso durante el periodo de lactancia<sup>(1,26)</sup>.



El nifedipino se considera tiene un nivel 0 de riesgo. La AAP lo clasifica dentro de los medicamentos compatibles con la lactancia, no habiéndose reportado efectos adversos en el recién nacido<sup>(25)</sup>. Se excreta en leche materna en cantidades insignificantes. No existe evidencia de primer nivel para la recomendación rutinaria de nifedipino durante el periodo de lactancia. De otro lado, el amlodipino exhibe un Nivel 1 de riesgo. Aunque se ha informado como un medicamento seguro en la lactancia<sup>(29)</sup>, no existe evidencia contundente sobre la seguridad del medicamento en el recién nacido<sup>(25)</sup>.

Verapamilo y diltiazem tienen nivel 0 de seguridad. La AAP considera el uso de verapamilo y diltiazem compatibles con la lactancia. No existe evidencia para recomendar su uso rutinario<sup>(1)</sup>.

**Antagonistas de los receptores tipo II de angiotensina (ARA-II).** Aunque no se han comunicado problemas, la evidencia es insuficiente para recomendar su uso de rutina. El losartán tiene un nivel 1 de riesgo. Se ha sugerido que disminuye la albuminuria, normalizando y/o previniendo la hipertensión, así como la progresión de la lesión renal<sup>(1,30)</sup>. Sin embargo, aún no hay suficiente evidencia para demostrar su seguridad para el lactante; por lo tanto, se prefiere evitar su uso<sup>(31)</sup>.

**Agonistas adrenérgicos alfa-2.** El uso de este grupo farmacológico durante el periodo de lactancia sigue siendo controversial.

La clonidina muestra un nivel 1 de riesgo. Se excreta en la leche materna en concentraciones importantes. Puede inhibir la prolactina y alterar la lactancia materna, por lo que no se recomienda<sup>(31,32)</sup>. En contraposición, la metildopa tiene un nivel 0 de riesgo. Tiene excreción limitada en la leche materna, siendo considerada por la AAP como un medicamento compatible con la lactancia. En términos más estrictos, la evidencia es insuficiente para recomendar su uso y su poder antihipertensivo es discutible. A pesar de esto, no se han comunicado efectos adversos en los lactantes cuyas madres tomaron el medicamento. Las guías NICE sugieren este medicamento como alternativo, debido a los efectos adversos que pueden presentarse en la madre, como sedación, hipotensión postural y depresión posparto<sup>(33)</sup>.

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (I-ECA).** Cantidades mínimas de I-ECA son transferidas a la leche materna y hasta el momento no hay reportes de efectos adversos en lactantes cuyas madres toman I-ECA<sup>(26,31)</sup>.

Enalapril y captopril tienen un nivel 0 de riesgo. Se excretan en leche materna en cantidades mínimas, sin que se les conozca efectos adversos en el recién nacido. La AAP los cataloga como medicamentos compatibles con la lactancia<sup>(34)</sup>. No existe evidencia de primer nivel para recomendar su uso rutinario.

Al igual que los anteriores, los demás I-ECA tienen evidencia insuficiente respecto a su seguridad en el recién nacido<sup>(35)</sup>. Este grupo ha sido tan poco o menos estudiado que los demás antihipertensivos. Considerando su mecanismo de acción, pueden desencadenar efectos renales en el lactante, pudiendo ocurrir hipoperfusión renal y oliguria, especialmente durante las primeras seis semanas de vida. Debido a esto, su uso durante la lactancia debe ser cauteloso<sup>(32)</sup>.

**Bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos.** Metoprolol, nadolol, acetobutolol, sotalol y atenolol son drogas libremente excretadas en la leche materna; por lo tanto, serán ingeridas por el infante. Sin embargo, rara vez alcanzan niveles tan altos en la leche materna como para transferirse al recién nacido y promover signos de beta-bloqueo. Los síntomas incluyen bradicardia, taquipnea, hipotensión, hipotermia y cianosis, entre otros. Metoprolol y propranolol no han sido asociados con efectos adversos en el infante; sin embargo, para estos ni para los demás fármacos del grupo existe evidencia para recomendar su uso rutinario<sup>(1,29)</sup>.

**Bloqueadores alfa-adrenérgicos.** La evidencia es insuficiente. La prazosina tiene nivel 2 de riesgo y se le ha reconocido un efecto inotrópico negativo<sup>(28)</sup>. No se dispone de evidencia y el riesgo de interacción con el neonato está aumentado en comparación con los otros antihipertensivos, por cual no se recomienda su uso.

Las guías del Instituto Nacional para la Excelencia (NICE) del Reino Unido limitan el tratamiento antihipertensivo en la lactancia al labetalol, atenolol, nifedipino, amlodipino y enalapril, des-



estimando el uso de los demás I-ECAS, ARA II y diuréticos, los cuales, sugieren, deberían ser evitados<sup>(33)</sup>.

La tabla 2 resume los diferentes fármacos antihipertensivos frecuentemente utilizados, enfatizando en su mecanismo de acción y su perfil de seguridad para la lactancia.

## CONCLUSIONES

No existe consenso para el manejo farmacológico antihipertensivo durante la lactancia, siendo escasa la evidencia fuerte para dirigir su prescripción. En consideración a inconvenientes éticos, es difícil el planteamiento de ensayos clínicos aleatorizados que permitan estudiar la

TABLA 2

Fármacos antihipertensivos	Mecanismo de acción	Clasificación del riesgo para la lactancia (APILAM)	Recomendación
Hidroclorotiazida	Promueve la excreción de sodio, cloro y agua, inhibiendo el transporte de sodio a través del epitelio tubular renal <sup>(36)</sup> .	Hidroclorotiazida: 0	Diurético tiazídico. Riesgo muy bajo para el lactante. Su uso prolongado puede inhibir la lactancia, por lo que debe utilizarse a la menor dosis posible, sobre todo en el primer mes posparto. *
Furosemida	Interactúa con el transportador NKCC2, proteína transmembrana, que favorece el intercambio de iones de sodio, potasio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle <sup>(37)</sup> .	Furosemida: 1	Diurético de asa. Riesgo bajo para el lactante. Puede inhibir la lactancia. *
Espironolactona	Corresponde a un antagonista competitivo de la aldosterona para su unión a los receptores de la zona de intercambio de sodio y potasio en el túbulo contorneado distal <sup>(38)</sup> .	Espironolactona: 0	Diurético ahorrador de potasio. Contraindicado durante la lactancia por sus propiedades antiandrogénicas demostradas en animales.
Antagonistas de los receptores de calcio	Interfieren con la entrada de calcio a las células del músculo liso vascular, mediante bloqueo del poro del canal de calcio <sup>(39)</sup> .	Nifedipino: 0 Amlodipino: 1 Verapamilo y diltiazem: 1	Dihidropiridínicos. De elección en sobrecarga de volumen. Aumentan perfusión renal y diuresis. No dihidropiridínicos. No existe evidencia para recomendar su uso. Nifedipino. Muy bajo riesgo para el lactante. Medicamento de elección en sobrecarga de volumen. Nicardipino. No recomendado en la lactancia. Amlodipino. Riesgo bajo para el lactante. No hay suficientes estudios en materia de seguridad. Preferir otros antihipertensivos.
Antagonistas de los receptores tipo II de angiotensina	Antagonista de los receptores I de la angiotensina II (ATI) <sup>(40)</sup> .	Losartán: 1	Riesgo teórico, en menores de dos meses, de hipo-perfusión cerebral y renal. Losartán. Evidencia insuficiente para recomendar su uso durante la lactancia.
Clonidina, metildopa	Corresponden a agonistas del receptor alfa-2-adrenérgico a nivel central, con sitios centrales y periféricos de efecto. A largo plazo, reducen la respuesta de los vasos periféricos a sustancias vasoconstrictoras y a la estimulación simpática <sup>(41)</sup> .	Clonidina, metildopa: 0	Pueden inhibir la producción de prolactina. Clonidina. Evidencia insuficiente para recomendar su uso durante la lactancia. Metildopa. Evidencia insuficiente para recomendar su uso durante la lactancia.
Enalapril, captopril	Inhiben la producción de angiotensina II, mediante bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) <sup>(42)</sup> .	Enalapril, captopril: 0	De elección en madres con diabetes pregestacional o enfermedad renal crónica. Enalapril. Riesgo muy bajo para el lactante. Captopril. Riesgo muy bajo para el lactante.
Bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta	Carvedilol es un bloqueador dual con acción sobre receptores adrenérgicos beta I y alfa 1, con lo que induce vasodilatación. El metoprolol corresponde a un bloqueador selectivo de los receptores adrenérgicos beta 1 <sup>(43)</sup> .	Metoprolol: 0 Carvedilol: 1	Metoprolol. Riesgo muy bajo para el lactante. Carvedilol. No existe evidencia para recomendar su uso durante la lactancia.
Bloqueadores de los receptores adrenérgicos alfa-1	Antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 1 a nivel posináptico <sup>(44)</sup> .	Prazosina: 2	Riesgo intermedio para el lactante. No se recomienda su uso en el periodo de lactancia



eficacia de los medicamentos en la población materna y el perfil de seguridad de los medicamentos para el lactante.

Actualmente, las recomendaciones derivan especialmente de guías de manejo, en su mayoría basadas en modelos farmacológicos teóricos o niveles inferiores de evidencia. No obstante, el manejo medicamentoso debería reservarse para los casos de crisis hipertensiva, preeclampsia severa por criterios clínicos e hipertensión gestacional, con cifras de presión arterial diastólica mayores o iguales a 100 mmHg (3 días después del parto y con compromiso de órgano blanco). Además, se sugiere que las mujeres con hipertensión crónica preexistente al embarazo deben recibir manejo.

No existe evidencia que demuestre superioridad de algún fármaco sobre los demás utilizados en el tratamiento antihipertensivo. De cualquier manera, el abordaje debería particularizarse y realizarse desde una perspectiva multidisciplinaria, en especial en aquellos casos de hipertensión crónica. Los menores cuyas madres reciben medicamentos antihipertensivos deberían ser monitorizados de forma frecuente para detectar la posible aparición de efectos adversos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cedeño A, Galeano G, Fernández D, Chito K, Coronado V. Hipertensión postparto: una revisión de la literatura y los protocolos de manejo. *Rev Fac Med*. 2015;62(3):251-8. DOI: 10.15446/revfacmed.v63n2.48001.
2. Magee L, Sadeghi S, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD004351.
3. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Guías de Práctica Clínica para la Prevención, Detección Temprana y Tratamiento de las Complicaciones del Embarazo, Parto o Puerperio. 2014. <http://goo.gl/dGo5l8>.
4. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(3):294-300. doi: 10.3109/10641950902777747.
5. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de vigilancia en salud pública: Mortalidad materna. 2016. <http://www.ins.gov.co>.
6. Kim Y, Ansari N, Kols A, Tappis H, Currie S, Zainullah P. Prevention and management of severe pre-eclampsia/eclampsia in Afghanistan. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:186. doi: 10.1186/1471-2393-13-186.
7. Peres GM, Mariana M, Cairrão E. Pre-eclampsia and eclampsia: An update on the pharmacological treatment applied in Portugal. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018 Jan 17;5(1). pii: E3. doi: 10.3390/jcdd5010003.
8. Too G, Hill J. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. *Semin Perinatol*. 2013;37(4):280-7. DOI: 10.1053/j.semperi.2013.04.007.
9. Magee L, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, et al. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):394-401. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04002.x.
10. Richards DGD, Anthony J. Review: The important epidemiology of pre-eclampsia. *AJOL. Obstet Gynecol Forum*. 2010;20(3):102-5.
11. Cairns A, Pealing L, Duffy J, Roberts N, Tucker K, Leeson P, et al. Postpartum management of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018696. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018696.
12. Sibai B, Stella C. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(5):481.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.07.048.
13. Sibai B. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(6):470-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.09.002.
14. Brown C, Garovic V. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*. 2014;74(3):283-96. DOI: 10.1007/s40265-014-0187-7.
15. Lecarpentier E, Tsatsaris V, Goffinet F, Cabrol D, Sibai B, Haddad B. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. *PLoS One*. 2013;8(5):e62140. DOI: 10.1371/journal.pone.0062140.
16. Smith M, Waugh J, Nelson-Piercy C. Management of postpartum hypertension. *Obstet Gynaecol*. 2013;15(1):45-50. <https://doi.org/10.1111/j.1744-4667.2012.00144.x>.
17. Sáenz M, Vindas C. Fármacos antihipertensivos en la lactancia. *Rev costarric cardiol*. 2014;16(1):13-6.
18. Somers D. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(7):575.
19. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Obstetrical Hemorrhage. In: *Williams Obstetricia*. 23th edition. México: Mc Graw-Hill Companies Inc; 2010. p. 706-57.
20. Yancey L, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *J Emerg Med*. 2011;40(4):380-4. doi: 10.1016/j.jemermed.2008.02.056.
21. Ruiz-Domínguez R, Gil-Seoane R. Post-partum blood hypertension. *Rev Med La Paz*. 2014;20(1):28-33.
22. Turner J. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health*. 2010;2:327-37. DOI: 10.2147/IJWH.S8550.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
24. Firoz T, Magee L, MacDonell K, Payne B, 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. DOI: 10.1111/1471-0528.12737.
25. APILAM. Asociación para la Promoción e Investigación Científica y Cultural de la Lactancia Materna. Nifedipino, amlodipino, metoprolol, carvedilol, enalapril, captopril, losartán, hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona, clonidina, metildopa. 2019. <http://www.e-lactancia.org>.
  26. Rowe H, Baker T, Hale T. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):275-94. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.009.
  27. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown M, Chappel L. Postpartum management of hypertension. *BMJ* 2013;346:30-4. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f894>.
  28. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
  29. Raheem I, Saaid R, Omar S, Tan P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomized trial. *BJOG*. 2012;119(1):78-85. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03151.x.
  30. Ghuman N, Rheiner J, Tendler B, White W. Hypertension in the postpartum woman: clinical update for the hypertension specialist. *J Clin Hypertens*. 2009;11(12):726-33. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2009.00186.x.
  31. Fanelli C, Fernandes B, Machado F, Okabe C, Malheiros D, Fujihara C, 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. DOI: 10.1152/ajrenal.00042.2011.
  32. Kernaghan D, Duncan A, McKay G. Hypertension in pregnancy: a review of therapeutic options. *Obstet Med*. 2012;5(2):44-9. DOI: 10.1258/om.2011.110061.
  33. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Hypertension in Pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010. Available from: <http://goo.gl/IB8tjD>.
  34. Family Practice Notebook [Internet]. Minnesota, United States: Moses S. 1997 [Actualizado 17 agosto 2016, citado 03 febrero 2018]. <http://www.fpnotebook.com/OB/Pharm/MdctnsInLctn.htm>.
  35. Romero G, Muro S, Ponce de León A. Evolución de la hipertensión gestacional a hipertensión crónica. *Ginecol Obstet Mex*. 2009;77(9):401-6.
  36. Duarte J, Cooper R. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(6):793-802. doi: 10.1586/erc.10.27.
  37. Oh S, Han S. Loop diuretics in clinical practice. *Electrolyte Blood Press*. 2015;13(1):17-21. doi: 10.5049/EBP.2015.13.1.17.
  38. Funder J. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe? *F1000Res*. 2017; 6:1738. doi: 10.12688/f1000research.11887.1.
  39. Fares H, DiNicolantonio J, O'Keefe J, Lavie C. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart*. 2016;3(2):e000473. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000473.
  40. Xu F1, Mao C, Liu Y, Wu L, Xu Z, Zhang L. Losartan chemistry and its effects via AT1 mechanisms in the kidney. *Curr Med Chem*. 2009;16(28):3701-15. DOI: 10.2174/092986709789105000.
  41. Mah G, Tejani A, Musini V. Methylodopa for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD003893. doi: 10.1002/14651858.CD003893.pub3.
  42. Messerli F, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: To use or not to use? *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(13):1474-82. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
  43. Dominguez R, da Costa V, Ferretti L, Fernandes F, Bortolotto L, Consolim-Colombo F. Hypertensive heart disease: Benefit of carvedilol in hemodynamic, left ventricular remodeling, and survival. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312118823582. doi: 10.1177/2050312118823582.
  44. Hong B, Ding X, Lia H, Zhang J. Combination treatment of captopril and prazosin to treat patients with gestational hypertension. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):3694-702. doi: 10.3892/etm.2018.6604.

