

La preeclampsia es precedida por alteración de la función cardiovascular

Preeclampsia is Preceded by Cardiovascular Function Abnormalities

OLGA B. PÁEZ¹, PABLO A. PULEIO¹, MIGUEL VISSER¹, SILVINA MAZZEO², LEANDRO ANTELO¹, JUAN R. ALDERETE², RUBÉN KERVOKIAN¹, CLAUDIO R. MAJUL¹

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia (PE) se acompaña de cambios en la función cardiovascular (FCV). Sin embargo, es desconocido si los cambios preceden y persisten a la manifestación clínica de PE.

Objetivos: Evaluar las diferencias en la FCV, en la semana 22 de gestación (22sg) y un año posterior al parto (1app) en las pacientes que evolucionaron a la PE vs. a la normotensión (N). También, la asociación entre la FCV en 22sg y la evolución a PE.

Material y métodos: Estudio prospectivo, que incluyó 260 primíparas normotensas. Se midió en la semana 22sg y a 1app: laboratorio de rutina, proteinuria de 24horas, presión arterial (PA). Por cardiografía por impedancia: índice cardíaco (IC) y de resistencia vascular sistémica (IRVS), velocidad de onda de pulso (VOP). Se formaron 3 grupos según la evolución a: PE, G1, HTA gestacional (HG) G2, y N, G3. Los resultados se presentan como media \pm DS, ANOVA y test post hoc, $p < 0,05$.

Resultados: 12 pacientes evolucionaron a PE, 18 a HG y 220 a N. El G1 presentó en los dos tiempos de medición, valores inferiores de IC y superiores de PA, IRP y VOP comparados al G3. El G2 presentó valores intermedios entre el G1 y el G3. La VOP y el IRP en la 22sg de gestación resultaron predictores de PE.

Conclusiones: Las pacientes que evolucionaron a PE presentaron en fase temprana del embarazo diferente FCV respecto a las normotensas. El diagnóstico temprano de estos cambios contribuiría a predecir la PE y prevenir sus complicaciones.

Palabras clave: Preeclampsia - Cardiografía de Impedancia - Análisis de la Onda del Pulso - Fenómenos Fisiológicos Cardiovasculares - Hipertensión arterial

ABSTRACT

Background: Preeclampsia (PE) is associated with changes in cardiovascular function (CVF), but whether these changes precede and persist in the clinical phase of the disease is still unknown.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the differences in CVF during 22 weeks of gestation and one year after delivery in patients who developed PE vs. those with normotension (N). The association between CVF on 22 weeks of gestation and the development of PE was also analyzed.

Methods: We conducted a prospective study including 260 normotensive primiparous women. Routine laboratory tests, 24-hour urine protein and blood pressure (BP) were measured on 22 weeks and one year after delivery. Cardiac index (CI) systemic vascular resistance index (SVRI) and pulse wave velocity (PWV) were measured by impedance cardiography. The population was divided into three groups according to the outcome during pregnancy: PE: G1, gestational hypertension (GH): G2 and normotension: G3. The results are presented as mean \pm SD, ANOVA and post hoc test, $p < 0.05$.

Results: Twelve patients evolved to PE, 18 to GH and 220 remained with N. In G1, CI was lower and BP, SVRI and PWV were higher than in G3 on 22 weeks and one year after delivery. In G2, values were always intermediate between G1 and G3. PWV and SVRI measured on 22 weeks resulted predictors of PE.

Conclusions: Patients who developed PE had different CVF in the early stage of pregnancy than those with normotension. The early diagnosis of those changes could predict PE and thus contribute to prevent its complications.

Key words: Pre-eclampsia - Cardiography, Impedance - Pulse Wave Analysis - Cardiovascular Physiological Phenomena - Pulse wave velocity - Cardiovascular function changes - Hypertension

Abreviaturas

HG	Hipertensión gestacional	N	Normotensión
PE	Preeclampsia	IC	Índice cardíaco
FCV	Función cardiovascular	IRVS	Índice de resistencia vascular sistémica
22sg	22 de gestación	VOP	Velocidad de onda de pulso
1app	un año posterior al parto	PA	Presión arterial

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:55-60. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i1.17192>

Recibido: 02/09/2019 - Aceptado: 18/12/2019

Dirección para separatas: Dra. Olga Páez - E-mail: oblpaiez@hotmail.com

Este trabajo ha sido ganador del Premio Braun Menéndez 2019 al mejor trabajo en hipertensión arterial.

¹Servicio de Cardiología y Obstetricia del Hospital Santojanni, Buenos Aires, Argentina

²Hospital Rivadavia, Servicio de Cardiología

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva del embarazo es una de las principales causas de morbimortalidad materno-fetal (1), su prevalencia es de 3 a 5% (2) y representa un problema económico importante en el sistema de salud (3). La etiología de la preeclampsia (PE) así como ciertos mecanismos fisiopatológicos que la desencadenan, son desconocidos. Se ha descrito (4) que previamente a la instalación clínica de la PE ocurren cambios en la función cardiovascular (FCV) que determinan un perfil hemodinámico característico. El diagnóstico precoz de esos cambios podría predecir la PE y, de este modo, contribuir a la prevención de las complicaciones.

La medición de la FCV no invasiva, de parámetros hemodinámicos aislados en el embarazo, se realiza predominantemente por dos métodos diagnósticos: la ecocardiografía, (5) ampliamente conocida, y la bioimpedancia, menos difundida, pero de fácil ejecución, reproducible y más económica que la ecocardiografía. Estas características han impulsado su empleo para el diagnóstico de las alteraciones de la FCV en el embarazo. (6) También, se evalúa la distensibilidad arterial como uno de los determinantes de la FCV, por el registro de la velocidad de la onda de pulso (VOP), alterada en forma precoz, en las embarazadas, que se complican con PE. (7-8) Si bien no existen publicaciones con resultados significativos hasta el presente, el resto de las variables fisiológicas que determinan la FCV de las gestantes pueden variar en forma patológica, de modo precoz en el embarazo.

Algunos autores (9) describen un perfil hemodinámico caracterizado por la reducción de la resistencia periférica total y la elevación del índice cardíaco (IC). Otros autores (10), enfatizan que la FCV difiere según el tiempo de evolución del embarazo en que se presente la PE, antes o después de las 22 semanas de gestación (22sg).

La PE induce mayor riesgo cardiovascular futuro (11); el motivo principal es la disfunción endotelial, característica de esta patología, presente en un período previo al embarazo, así como posterior al alumbramiento (12). Puede inferirse también que los cambios precoces en la FCV se originan en la disfunción endotelial que caracteriza a esta población, y suma mayor riesgo de enfermedades CV futuras (13).

El objetivo primario de este trabajo fue evaluar si existen diferencias en la FCV durante la semana 22sg y al año posparto (1app), entre las pacientes que evolucionaron a PE respecto a las con normotensión (N).

El objetivo secundario fue determinar si los cambios de la FCV durante la semana 22sg tenían relación con la evolución a PE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal con grupo control, en el Hospital Santojanni en la Sección de Hipertensión Arterial del Servicio de Cardiología. Entre febrero de 2016 y septiembre de 2018 se incluyeron 260 embarazadas nor-

motensas, primíparas, derivadas del Servicio de Obstetricia para control cardiológico rutinario. Los criterios de inclusión fueron: primíparas en la semana 22 de gestación, de 18 a 33 años de edad, y la presión arterial (PA) de consultorio < 140 y 90 mmHg. Los criterios de exclusión al ingreso fueron: antecedentes de cualquier enfermedad crónica previa incluso diabetes I o II, HTA, patología renal o cardíaca, alteración en los valores de laboratorio al ingreso de rutina, incluida proteína > 300 mg en orina de 24 horas, así como, electrocardiograma anormal. Todas las mediciones se realizaron en el transcurso de la semana 22 de gestación y un año posterior al parto.

Para la medición de la PA en consultorio se empleó: Omron 705 (Tokio, Japón); se eligieron los brazaletes de acuerdo con la circunferencia del brazo. Se obtuvieron tres registros de presión arterial en dos días consecutivos según las recomendaciones del Consenso Argentino de Hipertensión Arterial (14) y la *American Heart Association* (15) y, en el transcurso de la semana, se efectuó el laboratorio de rutina (hematocrito, glucemia, creatinina, ácido úrico, coagulograma y proteinuria en orina de 24 horas), y electrocardiograma. Se diagnosticó HG cuando la PA sistólica fue ≥ 140 mmHg o la PA diastólica ≥ 90 mmHg. PE, cuando la PA sistólica fue ≥ 140 mmHg o la PA diastólica ≥ 90 mmHg más proteinuria de 24 horas. La evaluación de la FCV incluyó, aparte de la PA y la frecuencia cardíaca, el IC y el IRVS mediante cardiografía por impedancia, y la distensibilidad arterial medida por VOP con Aortic®.

Cardiografía por impedancia

Los parámetros hemodinámicos, como el volumen sistólico, el gasto cardíaco, la resistencia periférica y el IC fueron calculados por bioimpedancia con el equipo Z-Logic (Exxer, Buenos Aires, Argentina)®, empleando la ecuación clásica de Kubicek (16).

Todas las mediciones se realizaron en decúbito supino, posterior a 15 minutos de reposo en un ambiente tranquilo. Luego de registrar la PA, la técnica consiste en la aplicación de una corriente eléctrica sinusoidal de bajo voltaje y alta amplitud a través de dos electrodos circunferenciales, colocados uno en la frente y el otro alrededor del abdomen (externos).

La impedancia (Z) del tórax al paso de la corriente eléctrica se calcula automáticamente por la diferencia de potencial que se establece entre otros dos electrodos receptores que se ubicaron en la región cervical y en la región xifoidea (internos). Durante un corto período de apnea, se realizaron registros simultáneos de la primera derivada temporal, que implica los cambios ocurridos durante el ciclo cardíaco (dZ/dT) y del fonocardiograma.

Para el cálculo del volumen sistólico en mililitros se utilizó la siguiente fórmula: Volumen sistólico = $p (L/Z_0)^2 T (dZ/dT)$ máxima, donde p es la resistividad de la sangre a 100 kHz (Ω/cm), L es la distancia media de los electrodos internos en cm, Z_0 es la impedancia media torácica (Ω), (dZ/dT) máxima es el valor superior de la primera derivada de la onda de impedancia que ocurre durante la eyección ventricular (Ω/s), y T es el tiempo de eyección ventricular en segundos.

Se obtuvo la frecuencia cardíaca en latidos/minuto, del intervalo entre latidos. El volumen minuto resultó del producto de la descarga sistólica x la frecuencia cardíaca y el IC del VM/IMC. Asumiendo una presión de aurícula derecha de 4 mmHg se calculó la resistencia vascular sistémica con la fórmula clásica:

$$RVS = [(presión arterial media-4) / volumen minuto] \times 80.$$

El factor 80 se usó para convertir la resistencia vascular sistémica de unidades arbitrarias ($mm\ Hg\ L^{-1}\ min^{-1}$) al sistema métrico internacional (dinas $seg\ cm^{-5}$), y el IRVS se calculó como resistencia vascular sistémica/área de superficie

corporal. El método fue previamente testeado en 15 pacientes embarazadas tomadas al azar. Se realizaron comparaciones con 3 a 10 días de diferencia y fueron analizadas por un solo lector, que presentó un coeficiente de variación del $3\% \pm 2,3$.

Velocidad de onda de pulso (VOP)

Se midió la VOP con Aortic, (Exxer, Buenos Aires, Argentina), validado (17) que utiliza señales de presión simultáneas, permitiendo la determinación de la VOP en un solo paso, dado que dos transductores piezoeléctricos registran simultáneamente la VOP en el cuello y en la ingle. El tiempo de tránsito entre ambos pies de onda se calcula en milisegundos, utilizando el método pie a pie.

La VOP se registró siempre en el lado derecho de las pacientes en decúbito supino. Dos médicos experimentados realizaron las mediciones. Se registraron las distancias entre la arteria carótida hasta la muesca esternal, y desde allí hasta la arteria femoral, introduciendo los valores en el *software* de los equipos. La distancia de la muesca carótida-esternal se restó de la distancia carótida-femoral.

La distancia de la muesca esternal carotídea se midió con una cinta métrica metálica flexible e inextensible, mientras que la distancia entre la muesca esternal y el fémur se registró utilizando un antropómetro pediátrico para evitar una posible fuente de sesgo debido a la posibilidad de un busto prominente o una gran circunferencia abdominal.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media \pm DS. Las comparaciones se realizaron con ANOVA, y la prueba de Tukey para datos continuos con distribución normal; los datos que no satisfacían esta condición se realizaron con la prueba de Kruskal-Wallis y Dunn.

Se evaluó la asociación de variables con análisis multivariado escalonado, usando como modelo la evolución a PE como variable dependiente y la edad, el IMC, la VOP, el IRVS, el IC, y la frecuencia cardíaca como variables independientes; se determinó si la asociación era significativa con valor de $p < 0,05$, y se utilizó el análisis de regresión logística, incluyendo las mismas variables descritas en el modelo anterior, que se asociaron en forma significativa.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, III, USA). El valor de significación se determinó con $p \leq 0,05$ de dos extremos.

Consideraciones éticas

El estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética local.

RESULTADOS

La población fue separada en 3 grupos según la evolución durante el embarazo a: PE; HG o N. De las 260 pacientes incluidas, 10 fueron excluidas porque las mediciones fueron insatisfactorias. De las 250 restantes 12 evolucionaron a PE posterior a las 34 semanas de gestación, 18 con HG entre la semana 32 y 40 de gestación, y 220 con N.

Un año posterior al parto, dos pacientes del grupo con HG y una del grupo con PE presentaron HTA crónica, y el resto permaneció con N; 12 pacientes de este último grupo no pudieron ser contactadas. A las 238 pacientes se les realizó un registro de PA, cardioimpedancia y VOP. La edad y el IMC fueron similares entre los 3 grupos formados (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población a las 22 semanas de gestación

Variable	PE 12	HG 18	N 220	p de ANOVA
Edad en años	27 \pm 5	26 \pm 4	26 \pm 5	0,60
IMC kg/m ²	26 \pm 3,5	25 \pm 3,5	24.4 \pm 5,9	0,30

PE: Preeclampsia. HG: Hipertensión gestacional. N: Normotensión. IMC: Índice de masa corporal. Los valores están representados por el promedio \pm DS.

Las pacientes con PE presentaron, a las 22 semanas de gestación y al año posterior al parto, valores superiores de: PA, IRVS y VOP e inferiores de IC y frecuencia cardíaca, respecto a las pacientes que permanecieron con N. El grupo con HG presentó siempre valores intermedios entre el grupo con PE y el con N (Tabla 2).

El peso de los recién nacidos de madres en el grupo con PE fue significativamente menor (2.416 ± 322) respecto a las madres con HG (3.597 ± 727) y a las con N (3.597 ± 727); $p = 0,01$. Estos resultados coinciden con otras publicaciones relacionadas. (18)

Por regresión logística la VOP y el IRVS resultaron predictores de PE (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que en las pacientes que evolucionaron a PE, la FCV se altera previamente a la instalación de la HTA.

La gestación normal (19) se caracteriza por una gran reducción de la resistencia arterial uterina como respuesta a la invasión trofoblástica y al aumento de sustancias vasodilatadoras dependientes del endotelio que inducen una reducción del 30% de la resistencia periférica total; como compensación se produce un incremento del 40% del volumen minuto que alcanza un máximo en la semana 28 de gestación, a expensas del volumen sistólico y el incremento de la FC.

En el primer trimestre del embarazo la PA descien- de a valores inferiores a los previos. Estos cambios fisiológicos compensatorios no se producen en la PE, por lo cual la FCV se altera en forma precoz en el embarazo y permanece asintomática hasta que, finalmente se expresa en la segunda mitad del embarazo como HTA y proteinuria.

Previo a la instalación de la PE se inicia una vasoconstricción generalizada con depleción de volumen, debida a la precoz disfunción endotelial que ocurre en estas pacientes. (20) Estos mecanismos fisiopatológicos explicarían que en nuestro estudio las gestantes preeclámpticas presentaron, en comparación con el grupo con N, menor IC y mayor IRVS y VOP a las 22 semanas de gestación.

Un año posterior al parto las pacientes que evolucionaron con PE continuaron con similar tendencia a la mayor vasoconstricción en comparación a las con N, expresado por el aumento del IRVS y de la VOP vs. las pacientes con N. Este comportamiento enfatiza la hipó-

Variables 22 semanas de gestación	PE N = 12	HG N = 18	N N = 220	P de ANOVA
PS mmHg	128 ± 10	120 ± 9	107 ± 10	0,001*
PD mmHg	84 ± 6	75 ± 7	66 ± 6	0,001*
FC latidos/m	74 ± 10	80 ± 6	83 ± 6	0,01**
VOP m/seg	10 ± 1,1	7 ± 0,8	5,6 ± 1	0,02*
IC l/m/m ²	2,7 ± 0,4	3,1 ± 0,4	3,4 ± 0,6	0,01**
IRVS din. Seg.cm (-5).m ²	1.994 ± 151	1.683 ± 454	1.431 ± 252	0,01*
Variables 1 año posparto	PE N = 12	HG N = 18	N N = 208	P de ANOVA
PS mmHg	130 ± 11	117 ± 10	114 ± 8	0,01**
PD mmHg	79 ± 7	71 ± 7	70 ± 6	0,01**
FC latidos/m	68 ± 10	79 ± 8	81 ± 6	0,05**
VOP m/seg	9 ± 1,3	6,4 ± 1	4,7 ± 2,6	0,01**
IC l/m/m ²	2,4 ± 0,6	2,9 ± 0,3	3,2 ± 0,6	0,01**
IRVS din. Seg.cm (-5).m ²	1.900 ± 436	1.657 ± 436	1.385 ± 248	0,01*

VOP: Velocidad de onda de pulso. IC: Índice cardíaco. IRVS: Índice de resistencia vascular sistémica. PE: Preeclampsia. HG: Hipertensión gestacional. N: Normotensión. PS: Presión arterial sistólica. PD: Presión arterial diastólica. FC: Frecuencia cardíaca.

Tabla 2. Resultado de los valores que representan la función cardiovascular durante la gestación y al año posparto

Variables independientes	Coefficiente - B	Error estándar	Chi-cuadrado	P
VOP m/seg	1,1	0,6	3,3	0,02
SVRI din S.cm (-5), m ²	1,0	0,3	2,9	0,05

VOP: Velocidad de la onda de pulso. IRVS: Índice de resistencia vascular sistémica. B: Coeficiente de regresión. La tabla muestra que el IRVS y la VOP resultaron variables predictivas de preeclampsia.

Tabla 3. Predictores de preeclampsia evaluados durante las 22 semanas de gestación

tesis que los mecanismos fisiopatológicos responsables de la vasoconstricción están presentes en forma latente antes y después del embarazo, debido a una fuerte predisposición materna, aparte de la alteración placentaria que se agrega a la disfunción endotelial preexistente.

Afirman estos conceptos la investigación de Foo et al. (21), en la que se incluyó 356 pacientes con intención de concebir, y en un corto tiempo previo al embarazo, se les midió el IC y el IRVS. Mediante este diseño de trabajo los autores pudieron comprobar que las pacientes que evolucionaron con PE o restricción del crecimiento fetal, presentaron una alteración precoz del perfil hemodinámico. Postulan como origen de esta alteración una disregulación de factores maternos angiogénicos y oxidativos.

No han sido establecidos aun los umbrales de normalidad del IC y el IRVS obtenidos por cardioimpedancia en el embarazo. No obstante, la mayoría de las publicaciones realizadas (22) describen diferencias significativas entre las poblaciones de bajo y alto riesgos, lo cual concuerda con nuestros resultados.

La clasificación de la enfermedad hipertensiva del embarazo se define por el tiempo de gestación en que se presenta la HTA, además de la presencia o ausencia de proteinuria u otro síntoma que indique daño de órgano blanco (23)

No obstante, la PA periférica elevada es solo una de las variables que determinan la FCV materna, por lo cual el mayor conocimiento de la alteración que presentan el resto de las variables hemodinámicas contribuiría a una mejor clasificación de las diferentes formas de presentación de la HTA en el embarazo, que, a su vez, ayudaría a la prevención de sus posibles complicaciones, así como a una apropiada elección de la medicación antihipertensiva. (4)

La alteración de la FCV en la fase subclínica de la PE fue descrita previamente en diferentes investigaciones clínicas (24), aunque los resultados son heterogéneos, las diferencias del riesgo de PE en la población incluida y el diferente período de gestación en que se midió la FCV explican esa discordancia.

Los primeros estudios (9) demostraron que la fase subclínica de la PE se caracterizaba por hiperdinamia (IC elevado e IRVS normal o disminuida) como consecuencia del aumento de la actividad simpática, cambiando a un patrón hipodinámico (IC bajo e IRVS elevado) en el período de manifestación clínica. Si bien estas investigaciones fueron realizadas con ecocardiografía Doppler, y no con cardioimpedancia, como se realizó en nuestro trabajo.

En el año 2008 apareció el concepto de “instalación precoz y tardía de la PE” (10), que depende de que su

presentación fuera en el período previo o posterior a las 34 semanas de gestación. La forma precoz de PE, fue caracterizada por el mayor grado de complicaciones y relacionada con el IC bajo y el IRVS elevado, al igual que en nuestras pacientes, pero con la diferencia de que todas las PE en nuestra población ocurrieron posteriormente a las 34 semanas de gestación. Otras publicaciones, (21-25) coincidiendo con nuestros resultados, demostraron un perfil hemodinámico caracterizado por bajo IC e IRVS elevado, más allá del tiempo de gestación en que ocurriera la PE.

La PE es una enfermedad compleja, su gravedad está determinada por varios factores, que, en ese contexto, solo uno de ellos es el tiempo de gestación en que se presenta.

La frecuencia cardíaca de las pacientes con PE fue inferior *vs.* las pacientes con N; esta característica permaneció similar en los registros posteriores al alumbramiento. Se ha descrito (26) una alteración precoz en el sistema simpático en pacientes con PE, que su podría relacionarse con este hallazgo.

En el análisis de correlación la VOP y el IRVS medidos durante las 22 semanas de gestación resultaron predictores de PE. Por lo tanto, puede inferirse que su evaluación, junto a otros marcadores biológicos placentarios, podría ser útil para el diagnóstico precoz de PE, si estos resultados son confirmados en próximas investigaciones con mayor número de pacientes.

La limitación principal de este estudio fue el reducido número de pacientes que evolucionó PE, aunque el porcentaje encontrado coincide con la prevalencia en la población general; es conocido el desafío que representa alcanzar un gran número de pacientes en la población embarazada, salvo en estudios multicéntricos. Si bien el aparato de bioimpedancia que empleamos aún no está validado, nuestros resultados diferenciaron poblaciones con diferente riesgo y fueron reproducibles.

Conclusiones

En este estudio las pacientes que evolucionaron a PE presentaron, previo al diagnóstico y a un año posterior al parto, diferente FCV respecto a las pacientes que permanecieron normotensas. Los cambios se caracterizaron por menor valor de IC mientras que el IRP y la VOP fueron superiores. El diagnóstico temprano de los mismos contribuiría a predecir la PE y prevenir sus complicaciones.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen Declaración de conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP et al. On behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and

adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014;121(suppl 1):14-24. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12629>

2. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013;347:f6564 <https://doi.org/10.1136/bmj.f6564>

3. Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, et al. Estimating the cost of preeclampsia in the healthcare system: cross-sectional study using data from SCOPE study (Screening for Pregnancy End Points). *Hypertension* 2017;70:1243-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09499>

4. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension* 2019;73:522-31. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191>

5. Vasapollo B, Novelli GP, Valensise H. Total vascular resistance and left ventricular morphology as screening tools for complications in pregnancy. *Hypertension* 2008;51:1020-6. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105858>

6. Scardo JA, Ellings J, Vermillion ST, Chauhan SP. Validation of bioimpedance estimates of cardiac output in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:911-3. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.108892>

7. Hausvater A, Giannonea T, Sandoval YH, Doonana RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, et al. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2012;30:17-33. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f>

8. Osman MW, Nath M, Khalild A, Webb DR, Robinson TG, Mousa HA. Longitudinal study to assess changes in arterial stiffness and cardiac output parameters among low-risk pregnant women. *Pregnancy Hypertens* 2017;10:256-61. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.10.007>

9. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:978-84. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00430-5](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00430-5)

10. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G and Novelli GP. Early and Late Preeclampsia Two Different Maternal Hemodynamic States in the Latent Phase of the Disease. *Hypertension* 2008;52:873-80. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358>

11. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-Eclampsia and Future Cardiovascular Risk Among Women. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1815-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.529>

12. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS and Garovic VD. Impaired Flow-Mediated Dilatation Before, During and After Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hypertension* 2016;67:415-23. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06554>

13. Gouloupoulou S. Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia. *Hypertension* 2017;70:1066-73. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08821>

14. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino (Supl. 2): 1-49.

15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324. <https://doi.org/10.1161/HYP0000000000000066>

16. Kubicek WG, Kottke J, Ramos MU, Patterson RP, Witsoe DA, Labree JW, et al. The Minnesota impedance cardiograph- theory and applications. *Biomed Eng (NY)* 1974; 9:410-6.

17. Morales MS, Cuffaro P, Barochiner J, Rada MA, Alfie J, Aparicio L, et al. Validation of a new piezo-electronic device for non-invasive measurement of arterial pulse wave velocity according to the artery society guidelines. *Artery Res* 2015;10:32-7. <https://doi.org/10.1016/j.artres.2015.03.001>

18. Rasmussen S and Irgens LM. History of Fetal Growth Restriction Is More Strongly Associated with Severe Rather Than Milder Pregnancy-Induced Hypertension. *Hypertension* 2008;51:1231-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096248>
19. Ngene NC, Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 27:1-10.
20. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, and Khalil R. Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia Linking Placental Ischemia With Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 2001;38:718-22. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.38.3.718>
21. Foo FL, Mahendru AA, Masini G, Fraser A, Cacciatore S, MacIntyre D, McEniery CM et al. Association Between Prepregnancy Cardiovascular Function and Subsequent Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. *Hypertension* 2018;72:442-50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11092>
22. San-Frutos LM, Fernández R, Almagro J, Barbancho C, Salazar F, Pérez-Medina T, et al. Measure of hemodynamic patterns by thoracic electrical bioimpedance in normal pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:149-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.12.018>
23. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi A, McCarthy FP, Saito S, et al. On behalf of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018; 72:24-43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
24. McLaughlin K, Scholten RR, Kingdom JC, Floras JS and Parker JD. Should Maternal Hemodynamics Guide Antihypertensive Therapy in Preeclampsia? *Hypertension* 2018;71:550-6. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10606>
25. McLaughlin K, Zhang J, Lye SJ, Parker JD and Kingdom JC. Phenotypes of Pregnant Women Who Subsequently Develop Hypertension in Pregnancy. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009595. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009595>
26. Reyes LM, Usselman CW, Davenport MH and Steinback CD. Sympathetic Nervous System Regulation in Human Normotensive and Hypertensive Pregnancies. *Hypertension* 2018;71:793-803. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10766>