



ORIGINAL ARTICLE

## Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy

A.T. Tita, J.M. Szychowski, K. Boggess, L. Dugoff, B. Sibai, K. Lawrence, B.L. Hughes, J. Bell, K. Aagaard, R.K. Edwards, K. Gibson, D.M. Haas, L. Plante, T. Metz, B. Casey, S. Esplin, S. Longo, M. Hoffman, G.R. Saade, K.K. Hoppe, J. Foroutan, M. Tuuli, M.Y. Owens, H.N. Simhan, H. Frey, T. Rosen, A. Palatnik, S. Baker, P. August, U.M. Reddy, W. Kinzler, E. Su, I. Krishna, N. Nguyen, M.E. Norton, D. Skupski, Y.Y. El-Sayed, D. Ogunyemi, Z.S. Galis, L. Harper, N. Ambalavanan, N.L. Geller, S. Oparil, G.R. Cutter, and W.W. Andrews, for the Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium\*

Hassan Chaban  
Residencia de Cardiología  
Hospital Cosme Argerich  
18/04/2022

# INTRODUCCIÓN

- En los Estados Unidos, la hipertensión crónica (HTC) se desarrolla en el 2% o más de los embarazos.
- Afecta de manera desproporcionada a las mujeres negras.
- Riesgo 3 a 5 veces mayor de preeclampsia, desprendimiento de placenta, parto prematuro o bajo peso al nacer para la edad gestacional, o muerte perinatal.
- Riesgo 5 a 10 veces mayor de muerte materna, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, edema pulmonar o lesión renal aguda.

# INTRODUCCIÓN

- El tratamiento antihipertensivo durante el embarazo es controvertido.
- Reduce la frecuencia de hipertensión grave (tensión arterial (TA)  $\geq 160/110$  mmHg).
- No se ha demostrado que mejore los resultados maternos, fetales o neonatales.
- Asociado a un mayor riesgo de bajo peso al nacer para la edad gestacional.
- Las recomendaciones de tratamiento para mujeres embarazadas con HTC varían entre las organizaciones internacionales.

# INTRODUCCIÓN

- Existe consenso para tratar a las mujeres embarazadas con hipertensión grave.
- En mujeres con hipertensión crónica leve (HTCL) (TA <160/110 mm Hg), condición que afecta del 70 al 80% de las mujeres embarazadas con hipertensión crónica, no está claro si suspender la medicación antihipertensiva hasta que aumente la TA a grave o continuar la terapia previamente establecida del paciente.

# INTRODUCCIÓN

- Una estrategia de tratamiento de la HTCL durante el embarazo con un objetivo de TA <140/90 mmHg daría lugar a una menor incidencia de resultados maternos y perinatales adversos que una estrategia de suspensión del tratamiento hasta que la TA fuera  $\geq 160/105$  mmHg.
- Por esto, se diseñó este ensayo aleatorizado para evaluar los beneficios y la seguridad de la terapia antihipertensiva farmacológica durante el embarazo en mujeres con HTCL.

# MÉTODOS

- Ensayo multicéntrico, pragmático, abierto, aleatorizado y controlado.
- Se incluyeron mujeres embarazadas con un diagnóstico conocido o nuevo de HTC y un feto único viable antes de las 23 semanas de gestación.

# MÉTODOS

## Criterios de Inclusión:

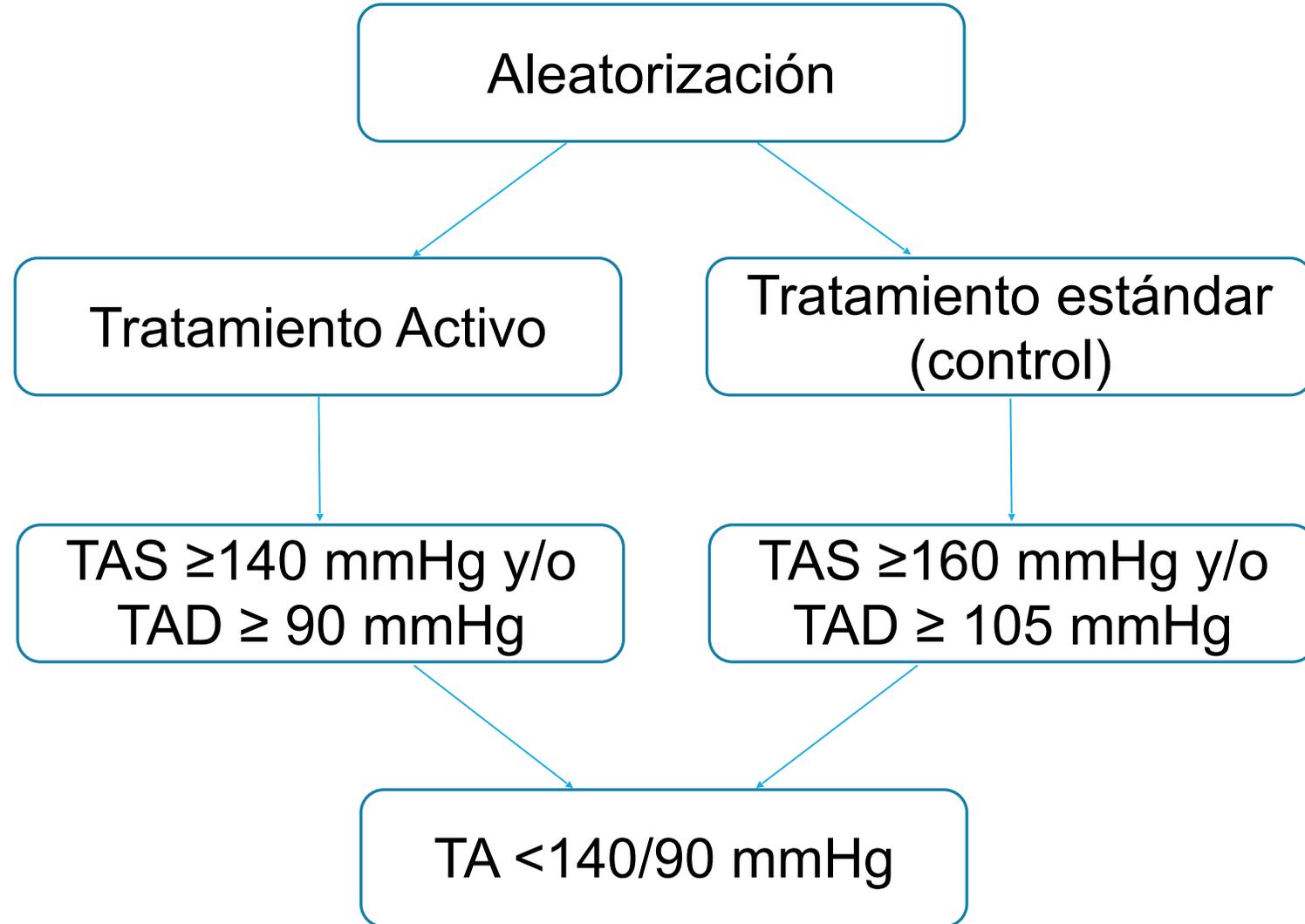
- Mujeres con un diagnóstico nuevo o conocido de HTC durante el embarazo que recibieron atención prenatal en los centros participantes
- Embarazo viable <23 semanas de gestación (sin preeclampsia/o hipertensión gestacional).
- Documentación de proteína en orina <+1 en la tira reactiva o <0.3 en la relación proteína/creatinina o <300 mg/24 horas en la fecha de aleatorización (antecedentes de HTC gestando entre 20 y 22 semanas).

# MÉTODOS

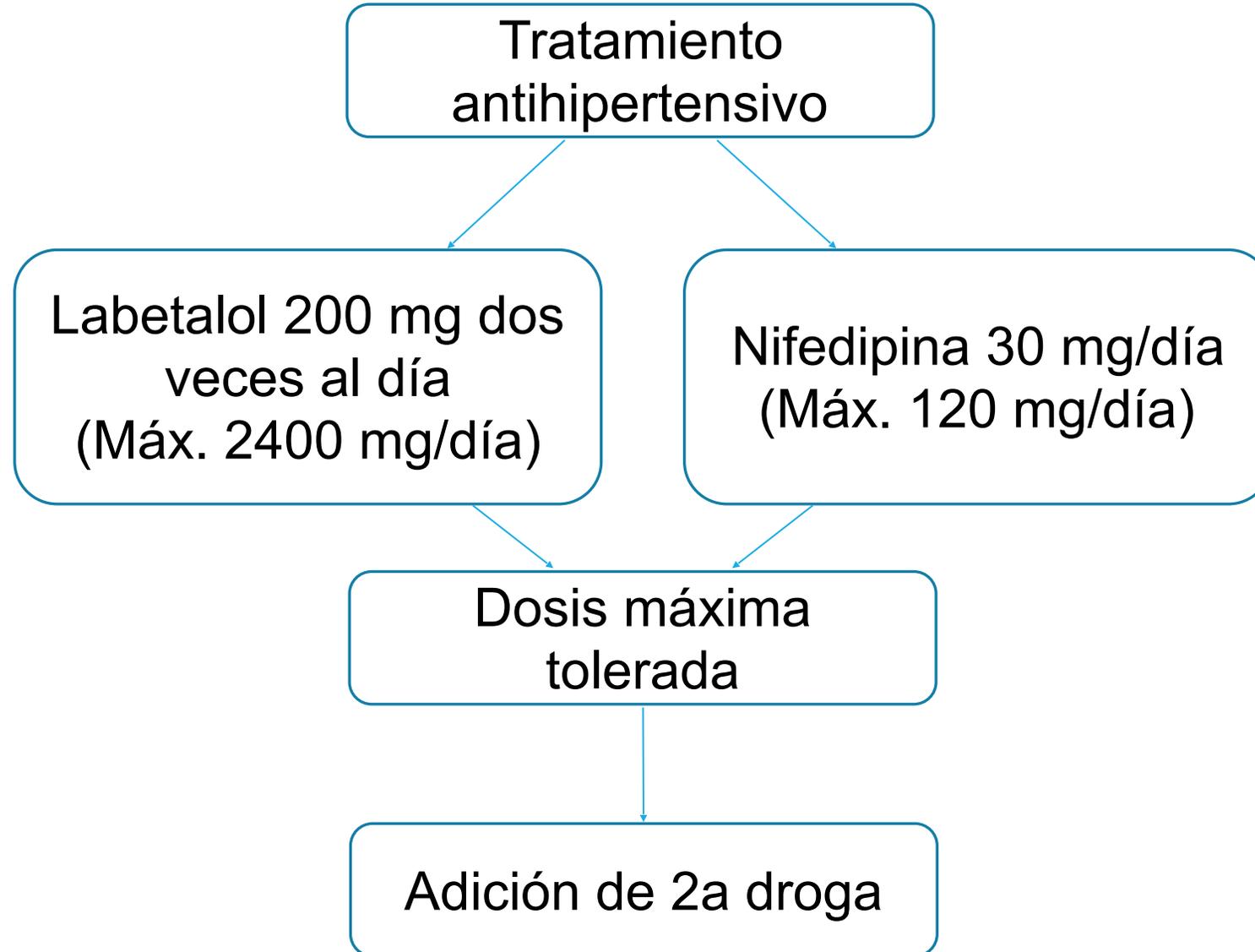
## Criterios de Exclusión:

- TAS  $\geq$ 160 mmHg y/o TAD  $\geq$ 105 mmHg (con o sin tratamiento) en la aleatorización.
- Antecedentes establecidos de hipertensión grave (tratados con más de un antihipertensivo; diagnóstico de hipertensión grave
- Embarazo múltiple.
- Antecedentes o diagnóstico de causa secundaria de HTC.
- Comorbilidades de alto riesgo para las que puede estar indicado el tratamiento: (Diabetes mellitus diagnosticada antes de los 10 años o duración del diagnóstico  $\geq$ 20 años o con daño de órganos; enfermedad renal crónica; trastornos cardíacos; accidente cerebrovascular previo; retinopatía; anemia drepanocítica).
- Anomalía fetal importante o muerte fetal conocida en el embarazo actual.
- Sospecha de restricción de crecimiento intrauterino.
- Rotura de membrana o terminación planificada antes de la aleatorización.
- Contraindicación para labetalol y nifedipina.
- Abuso o adicción actual a sustancias (cocaína, metanfetamina).
- Negativa del médico o proveedor o del paciente.

# MÉTODOS INTERVENCIÓN



# MÉTODOS INTERVENCIÓN



# MÉTODOS

## PUNTOS FINALES

### Punto final primario:

Compuesto de:

- Preeclampsia grave hasta 2 semanas después del nacimiento.
- Parto prematuro médicamente indicado antes de las 35 semanas de gestación.
- Desprendimiento de placenta.
- Muerte fetal o neonatal.

# MÉTODOS

## PUNTOS FINALES

### Punto final secundario:

- Compuesto de muerte materna o complicaciones graves (insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o encefalopatía; infarto de miocardio o angina; edema pulmonar; ingreso a una unidad de cuidados intensivos o intubación; o insuficiencia renal).
- Cualquier parto prematuro (<37 semanas de gestación).
- Compuesto de complicaciones neonatales graves (displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrosante o hemorragia intraventricular de grado 3 o 4).

# MÉTODOS

## PUNTOS FINALES

### Punto final de seguridad:

- Crecimiento fetal deficiente.
- Bajo peso al nacer para la edad gestacional.

# RESULTADOS

Screened for eligibility (n=29,772)

Excluded† (n=27,353)

BP too low in patients, untreated or non-adherent to medication (n=10,798)

GA beyond eligible (n=8,826)

Medical (e.g., renal, cardiovascular, sickle cell) exclusions (n=4,133)

Patient declined to participate (n=3,152)

Severe hypertension‡ (n=2,981)

Pregnancy loss or major fetal abnormality (n=1,901)

Plan to deliver outside of CHAP consortium centers (n=1,502)

Multifetal gestation (n=890)

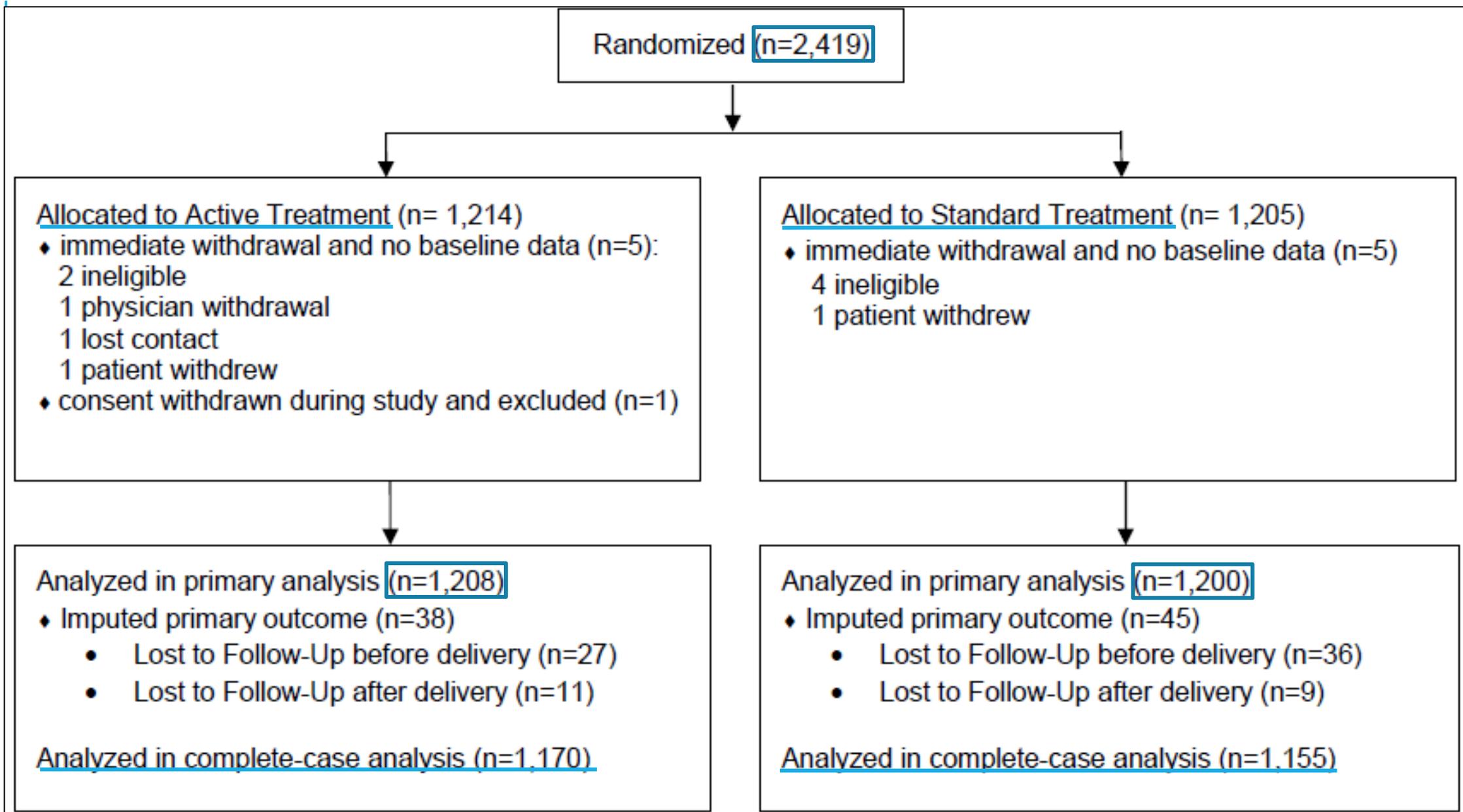
Physician or provider refusal (n=883)

Staff unavailability or other logistic barriers (n=721)

Other (n=348)

Randomized (n=2,419)

# RESULTADOS



# RESULTADOS

Characteristic	Active Treatment (N=1208)	Control (N=1200)
Age — yr	32.3±5.6	32.3±5.8
<u>Race or ethnic group — no. (%)†</u>		
Non-Hispanic White	347 (28.7)	326 (27.2)
<u>Non-Hispanic Black</u>	574 (47.5)	570 (47.5)
Hispanic	238 (19.7)	250 (20.8)
Other	49 (4.1)	54 (4.5)
<u>Mother's type of insurance — no. (%)</u>		
Government-assisted insurance or Medicaid	673 (55.7)	656 (54.7)
Private insurance	459 (38.0)	463 (38.6)
None	60 (5.0)	65 (5.4)
Missing data	16 (1.3)	16 (1.3)
<u>Type of chronic hypertension — no. (%)</u>		
Newly diagnosed	263 (21.8)	258 (21.5)
<u>Diagnosed and receiving medication</u>	677 (56.0)	681 (56.8)
Diagnosed and not receiving medication	268 (22.2)	261 (21.8)
<u>Blood pressure — mm Hg</u>		
Systolic	134.3±12.7	133.7±12.4
Diastolic	83.9±9.5	83.4±9.6

Characteristic	Active Treatment (N=1208)	Control (N=1200)
Previous pregnancy — no. (%)	1007 (83.4)	989 (82.4)
<u>Body-mass index‡</u>		
Mean	37.7±10.0	37.5±9.6
<u>Distribution — no. (%)</u>		
<30	295 (24.4)	259 (21.6)
30 to <40	460 (38.1)	517 (43.1)
≥40	434 (35.9)	402 (33.5)
<u>Gestational age &lt;14 wk — no. (%)</u>	496 (41.1)	481 (40.1)
<u>Coexisting illness or lifestyle factor — no. (%)</u>		
Diabetes mellitus	191 (15.8)	189 (15.8)
Current smoker	92 (7.6)	82 (6.8)
Aspirin use	539 (44.6)	536 (44.7)

# RESULTADOS

Outcome	Imputation Analysis (N = 2408)*		Complete-Case Analysis (N = 2325)†			
	Adjusted Risk Ratio (95% CI)	P Value	Active Treatment	Control	Risk Ratio (95% CI)	P Value
			<i>no./total no. (%)</i>			
<u>Primary composite outcome</u>	<u>0.82 (0.74–0.92)</u>	<0.001	<u>353/1170 (30.2)</u>	<u>427/1155 (37.0)</u>	0.82 (0.73–0.92)	<0.001
<u>Preeclampsia with severe features</u>	<u>0.80 (0.70–0.92)</u>		<u>272/1170 (23.3)</u>	<u>336/1155 (29.1)</u>	0.80 (0.70–0.92)	
<u>Medically indicated preterm birth at &lt;35 wk</u>	<u>0.73 (0.60–0.89)</u>		<u>143/1170 (12.2)</u>	<u>193/1155 (16.7)</u>	0.73 (0.60–0.89)	
Placental abruption	0.88 (0.49–1.59)		20/1170 (1.7)	22/1155 (1.9)	0.90 (0.49–1.64)	
Fetal or neonatal death at <28 days	0.81 (0.54–1.22)		41/1170 (3.5)	50/1155 (4.3)	0.81 (0.54–1.21)	
<u>Safety outcome</u>						
Small for gestational age						
<10th percentile	1.04 (0.82–1.31)	0.76	128/1146 (11.2)	117/1124 (10.4)	1.07 (0.85–1.36)	0.56
<5th percentile	0.89 (0.62–1.26)	0.51	58/1146 (5.1)	62/1124 (5.5)	0.92 (0.65–1.30)	0.63

Outcome	Active Treatment (N = 1208)	Control (N = 1200)	Treatment Effect (95% CI) <sup>†</sup>
Composite cardiovascular complications — no. (%)	25 (2.1)	33 (2.8)	0.75 (0.45 to 1.26)
Maternal death	1 (0.1)	2 (0.2)	0.50 (0.05 to 5.47)
Heart failure	1 (0.1)	1 (0.1)	0.99 (0.06 to 15.9)
Stroke	0	0	NA
Myocardial infarction or angina	0	0	NA
Pulmonary edema	5 (0.4)	11 (0.9)	0.45 (0.16 to 1.30)
ICU admission or intubation	12 (1.0)	16 (1.3)	0.75 (0.35 to 1.57)
Encephalopathy	1 (0.1)	0	1.00 (1.00 to 1.00)
Renal failure	9 (0.8)	14 (1.2)	0.64 (0.28 to 1.47)
<u>Severe hypertension — no. (%)</u>	<u>436 (36.1)</u>	<u>531 (44.3)</u>	0.82 (0.74 to 0.90)
<u>Any preeclampsia — no. (%)</u>	<u>295 (24.4)</u>	<u>373 (31.1)</u>	0.79 (0.69 to 0.89)
Severe hypertension plus proteinuria	189 (15.7)	215 (17.9)	0.87 (0.73 to 1.04)
Eclampsia	0	1 (0.1)	NA
HELLP	0	3 (0.3)	NA
Hypertension plus end-organ dysfunction	136 (11.3)	181 (15.1)	0.75 (0.61 to 0.92)
Nonsevere preeclampsia	23 (1.9)	37 (3.1)	0.62 (0.37 to 1.03)
Worsening chronic hypertension — no. (%)	132 (10.9)	156 (13.0)	0.84 (0.68 to 1.04)
Mean blood pressure during prenatal visits — mm Hg <sup>‡</sup>			
Systolic	129.5±10.0	132.6±10.1	-3.11 (-3.95 to 2.28)
Diastolic	79.1±7.4	81.5±8.0	-2.33 (-2.97 to 0.04)
Gestational age at delivery — wk <sup>§</sup>	36.6±4.3	36.3±5.1	0.24 (-0.15 to 0.62)
Cesarean delivery — no. (%)	592 (49.0)	582 (48.5)	1.01 (0.93 to 1.10)
Any blood transfusion — no. (%)	46 (3.8)	53 (4.4)	0.86 (0.59 to 1.27)

Outcome	Active Treatment (N=1208)	Control (N=1200)	Treatment Effect (95% CI) <sup>†</sup>
Composite of severe neonatal complications — no. (%)	24 (2.0)	31 (2.6)	0.77 (0.45 to 1.30)
Bronchopulmonary dysplasia	8 (0.7)	14 (1.2)	0.57 (0.24 to 1.35)
Retinopathy of prematurity	16 (1.3)	20 (1.7)	0.79 (0.41 to 1.53)
Necrotizing enterocolitis	2 (0.2)	2 (0.2)	0.99 (0.14 to 7.06)
Intraventricular hemorrhage, grade 3 or 4	3 (0.3)	4 (0.3)	0.75 (0.17 to 3.32)
Preterm birth at <37 wk — no. (%)	332 (27.5)	377 (31.4)	0.87 (0.77 to 0.99)
Birth weight <2500 g — no. (%)	232 (19.2)	277 (23.1)	0.83 (0.71 to 0.97)
NICU admission — no. (%)	368 (30.5)	402 (33.5)	0.91 (0.81 to 1.02)
Neonatal hospital stay			
Mean no. of days‡	2.8±1.7	2.9±1.7	-0.05 (-0.18 to 0.09)§
≥3 days — no. (%)	590 (48.8)	592 (49.3)	0.98 (0.90 to 1.06)
Ponderal index — g/cm <sup>3</sup> ¶	2.9±3.7	2.7±2.8	0.16 (-0.11 to 0.43)§
Head circumference — cm	33.3±3.0	33.0±3.2	0.31 (0.05 to 0.56)§
Placental weight — g**	466.3±177.6	464.6±175.6	1.67 (-17.57 to 20.91)§
Hypoglycemia — no. (%)	191 (15.8)	195 (16.3)	0.97 (0.81 to 1.17)
Bradycardia — no. (%)	31 (2.6)	35 (2.9)	0.88 (0.55 to 1.42)
Hypotension — no. (%)	7 (0.6)	16 (1.3)	0.43 (0.18 to 1.05)
Any respiratory support — no. (%)	219 (18.1)	243 (20.3)	0.90 (0.76 to 1.06)
Respiratory distress syndrome — no. (%)	149 (12.3)	171 (14.3)	0.87 (0.71 to 1.06)
Transient tachypnea — no. (%)	70 (5.8)	63 (5.3)	1.10 (0.79 to 1.54)
Seizures — no. (%)	3 (0.3)	1 (0.1)	2.98 (0.31 to 28.6)
Hyperbilirubinemia — no. (%)	266 (22.0)	283 (23.6)	0.93 (0.81 to 1.08)
Apgar score of <7 at 5 min — no. (%)††	68 (5.6)	80 (6.7)	0.84 (0.62 to 1.16)
Sepsis — no. (%)			
Suspected or proven	138 (11.4)	163 (13.8)	0.84 (0.68 to 1.04)
Proven	21 (1.7)	34 (2.8)	0.61 (0.36 to 1.05)

# DISCUSIÓN

- En mujeres embarazadas con HTCL, el tratamiento activo con un objetivo de TA <140/90mm Hg se asoció con mejores resultados del embarazo.
- Tuvieron un menor riesgo de uno o más eventos del punto final primario de preeclampsia con características graves, parto prematuro médicamente indicado con menos de 35 semanas de gestación, desprendimiento de placenta o muerte fetal o neonatal.
- Las estimaciones de los componentes del punto final primario y la mayoría de los puntos finales secundarios (incluidos los compuestos de complicaciones maternas o neonatales graves, preeclampsia y parto prematuro) fueron consistentes con los resultados del análisis primario.

# DISCUSIÓN

- El tratamiento activo con medicamentos antihipertensivos mejoró los resultados del embarazo sin daño aparente.
- La incidencia de hipertensión grave fue menor entre las pacientes que recibieron tratamiento activo, lo que concuerda con los hallazgos de ensayos anteriores y una revisión sistemática de la terapia antihipertensiva para la HTCL en el embarazo.

# CONCLUSIÓN

- Una estrategia de tratamiento de la HTCL resulta en un menor riesgo de resultados adversos del embarazo que una estrategia de reserva del tratamiento a menos que la hipertensión se volviera grave.
- Los estudios del efecto a largo plazo del tratamiento antihipertensivo sobre los resultados cardiovasculares y de otro tipo en mujeres embarazadas con hipertensión crónica leve y su descendencia pueden aclarar aún más el papel de la terapia antihipertensiva.

# PICOTS

**P:** 2.419 pacientes embarazadas (media de edad de 32 años; 58% mujeres negras no hispanas; 56% HTC medicada y 22% no medicada; 41% edad gestacional menor de 14 semanas) con un diagnóstico conocido o nuevo de HTC y un feto único viable antes de las 23 semanas de gestación.

**I:** Estudio multicéntrico, pragmático, abierto, aleatorizado y controlado.

**C:** Efecto del tratamiento antihipertensivo en paciente cursando embarazo con HTCL en las complicaciones maternas y neonatales.

**O:** Menor riesgo de resultados adversos del embarazo en pacientes con HTCL sometidos a tratamiento antihipertensivo.

**T:** Desde septiembre de 2015 hasta marzo de 2021.

**S:** Estudio multicéntrico en el que participaron 61 centros de Estados Unidos.



ORIGINAL ARTICLE

## Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy

A.T. Tita, J.M. Szychowski, K. Boggess, L. Dugoff, B. Sibai, K. Lawrence, B.L. Hughes, J. Bell, K. Aagaard, R.K. Edwards, K. Gibson, D.M. Haas, L. Plante, T. Metz, B. Casey, S. Esplin, S. Longo, M. Hoffman, G.R. Saade, K.K. Hoppe, J. Foroutan, M. Tuuli, M.Y. Owens, H.N. Simhan, H. Frey, T. Rosen, A. Palatnik, S. Baker, P. August, U.M. Reddy, W. Kinzler, E. Su, I. Krishna, N. Nguyen, M.E. Norton, D. Skupski, Y.Y. El-Sayed, D. Ogunyemi, Z.S. Galis, L. Harper, N. Ambalavanan, N.L. Geller, S. Oparil, G.R. Cutter, and W.W. Andrews, for the Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium\*

Hassan Chaban  
Residencia de Cardiología  
Hospital Cosme Argerich  
18/04/2022