

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



HIDRALAZINA EN INFUSIÓN CONTRA HIDRALAZINA EN BOLOS PARA EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN
EN PREECLAMPSIA SEVERA, COMPARACIÓN DE EFECTOS MATERNOS Y NEONATALES.

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE
MÉXICO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

PRESENTA

M.C. RICARDO JOSUÉ ACUÑA GONZALEZ

DIRECTOR DE TESIS

E. EN G.O. GERARDO EFRAÍN TELLEZ

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
1.- MARCO TEÓRICO.....	2
1.1 Epidemiología de la preeclampsia severa.....	2
1.2 Fisiopatología de la preeclampsia.....	3
1.2.1 Hipótesis de maladaptación inmunológica.....	3
1.2.2 Hipótesis de la isquemia placentaria.....	6
1.3 Manejo de la preeclampsia severa.....	7
1.3.1 Neuroprotección.....	7
1.3.2 Control de las cifras tensionales.....	8
1.4 Hidralazina.....	9
1.4.1 Historia de la Hidralazina.....	9
1.4.2 Estructura química.....	9
1.4.3 Mecanismo de acción.....	9
1.4.4 Farmacocinética.....	10
2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3.-JUSTIFICACIÓN.....	12
4.-OBJETIVO GENERAL.....	13
5.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
6.-HIPÓTESIS NULA.....	15
7.-HIPÓTESIS ALTERNA.....	16
8.-METODOLOGÍA.....	17
9.-CRONOGRAMA.....	18
10.-OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	19

11.-VARIABLE INDEPENDIENTE.....	20
12.-VARIABLES DEPENDIENTES.....	21
13.-UNIVERSO DE TRABAJO.....	22
14.-IMPLICACIONES ÉTICAS.....	23
15.-BIBLIOGRAFÍA.....	24

HIDRALAZINA EN INFUSION CONTRA HIDRALAZINA EN BOLOS PARA EL MANEJO DE HIPERTENSION EN PREECLAMPSIA SEVERA, COMPARACION DE EFECTOS MATERNOS Y NEONATALES.

INTRODUCCIÓN

El término preeclampsia se refiere a la instauración de hipertensión y proteinuria en una mujer previamente normotensa a partir de la semana 20 de la gestación. Puede ser clasificada como leve o severa. ¹

En términos generales, existen cuatro tipos de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo³

1. Hipertensión gestacional transitoria
2. Preeclampsia, (incluyendo la preeclampsia severa, eclampsia y el síndrome de HELLP)
3. Hipertensión crónica/persistente
4. Hipertensión crónica mas preeclampsia sobreagregada

La definición de preeclampsia severa es compleja, pero la mayoría de los investigadores concuerdan en que es aquella que presente tensión arterial diastólica mayor a 110 mmHg, en dos ocasiones y/o tensión arterial sistólica mayor a 160 mmHg, en dos ocasiones. Con respecto al grado de proteinuria no existe un consenso general, pero la mayoría de los investigadores consideran una cuantificación en orina de 24 hs mayor a 3 gr como indicativo de preeclampsia severa, sin embargo una importante proporción de los investigadores consideran aquella que es mayor a 5 gr/24 hs. ²

MARCO TEORICO.

EPIDEMIOLOGIA DE LA PREECLAPMSIA SEVERA

La enfermedad hipertensiva del embarazo afecta aproximadamente al 7-10% de los embarazos, sin embargo la preeclampsia se presenta en alrededor del 2%-3% del total de las gestaciones. ⁴

En las últimas décadas se ha observado un incremento en la incidencia de los trastornos hipertensivos del embarazo, como resultado de diversos cambios en las características maternas, tales como la edad materna y el índice de masa corporal pre gestacional. Por otro lado, en los países desarrollados se ha observado un descenso general en la incidencia de la eclampsia como resultado de una mejoría en la atención prenatal y el uso de tratamientos profilácticos, como el sulfato de magnesio y la instalación temprana de terapia antihipertensiva. Los determinantes de

las tasas de preeclampsia incluyen un amplio rango de factores protectores y factores de riesgo, tales como los factores familiares, exposición al espermatozoides, tabaquismo materno, y ciertas condiciones médicas preexistentes (hipertensión, diabetes mellitus y síndrome antifosfolípido) y otros factores misceláneos tales como el embarazo múltiple y la macrosomía. Los trastornos hipertensivos se asocian con mayores tasas de mortalidad materna fetal y neonatal, y morbilidad severa, especialmente en los casos de preeclampsia severa, eclampsia y síndrome de HELLP.⁵

En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia representa hasta 34% del total de las muertes maternas, por lo que constituye la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo.⁶

FISIOPATOLOGIA DE LA PREECLAMPSIA

A pesar de la gran cantidad de investigación que se ha realizado para conocer la etiología de la PE, ésta es aún desconocida. Aparentemente la placenta tiene un papel fundamental en su patogénesis, en gran parte debido a que los signos y síntomas clínicos desaparecen una vez que se interrumpe el embarazo⁷ pero además porque la PE se caracteriza por un desarrollo deficiente de este órgano, con una invasión endovascular superficial del trofoblasto y una remodelación inadecuada de las arterias espirales de la decidua y el miometrio. Lo anterior genera hipoperfusión placentaria, estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria exacerbada que lleva a las características clínicas de la PE.^{8,9}

Los diferentes estudios clínicos y moleculares recientes, permiten avanzar en algunas hipótesis que explican la patogénesis de la enfermedad, entre las más importantes están: la adaptación inmunológica inadecuada y la isquemia placentaria¹⁰

Hipótesis de adaptación inmunológica inadecuada:

Durante la formación de la placenta, las interacciones materno-fetales son críticas para el éxito de este proceso. En las etapas tempranas de la gestación, las células del trofoblasto extravitelino invaden la pared uterina hasta el primer tercio del miometrio y se asocian con las arterias espirales, en donde reemplazan la pared vascular, esto hace que las arterias espirales se distiendan y se incremente el flujo sanguíneo hacia la placenta, permitiendo una perfusión adecuada y la llegada de nutrientes al feto.¹¹ La interacción de leucocitos deciduales con células del trofoblasto es crítica para este proceso, la población de leucocitos deciduales que constituye la

más abundante en la decidua, son células asesinas naturales (NK), las cuales representan más de 40% de las células deciduales al momento de la implantación.¹²

Las células NK representan hasta 10% de los linfocitos de sangre periférica, y pueden encontrarse en varios tejidos incluyendo la decidua. Estas células se caracterizan por la expresión de marcadores de superficie CD56, CD16 y pueden ser subdivididas en dos poblaciones basadas en la densidad del marcador CD56 (brigth-fuerte o dim-medio), 90 a 95% de las células NK circulantes pertenecen al fenotipo CD56dim CD16+ y son altamente citotóxicas; mientras que el resto son CD56brigth CD16- y son muy eficientes en la secreción de citocinas, especialmente IFN- γ .¹³

En la decidua se han caracterizado células NK principalmente en la gestación temprana, éstas poseen un fenotipo CD56brigth CD16- y son muy eficientes en la secreción de citocinas.¹⁶ Menos atención se ha puesto para caracterizar células NK al final del embarazo y aunque algunos autores proponen que esta población disminuye considerablemente, los datos que se tienen hasta el momento son controversiales debido a las diferentes técnicas utilizadas para su cuantificación y las regiones de la decidua analizadas.¹⁷

Recientemente, Jacob, et al. (2006) demostraron mediante estudios in vitro e in vivo, que las células NK participan en la remodelación de las arterias espirales uterinas, al promover la angiogénesis en los sitios de implantación del embrión. En contacto con células del trofoblasto, estas células son capaces de secretar factores angiogénicos (factor de crecimiento del endotelio vascular –VEGF– y factor de crecimiento placentario –PIGF–) previamente detectados a nivel de RNA mensajero y proteína,^{18,19} así como factores quimiotácticos (IL-8, IP-10, SDF-1 y Eotaxina-1) necesarios para la migración del trofoblasto hacia la decidua. En este estudio se demostró que solo las células NK aisladas de decidua, al ponerlas en contacto con una línea celular de trofoblasto, fueron capaces de promover la migración, invasión y angiogénesis de la línea tumoral de trofoblasto.²⁰

Estudios más recientes proponen que la participación de las células NK en la remodelación arterial uterina, puede ocurrir incluso antes de su interacción con células del trofoblasto, mediante la inducción de apoptosis del músculo liso vascular y a través de la inducción de la degradación de la matriz extracelular.²¹

La interacción de las células NK del endometrio con el trofoblasto se lleva a cabo gracias a un reconocimiento específico mediado a través de receptores en las células NK y sus ligandos en las células del trofoblasto. Las funciones efectoras de las células NK, dependen de una regulación muy fina entre receptores inhibidores y activadores. Dichos receptores pueden pertenecer a distintas familias estructurales: receptores de tipo Inmunoglobulina (KIR), receptores heterodiméricos de lectina tipo C (CD94/NKG), transcritos del tipo inmunoglobulina (ILT) y receptores citotóxicos de células NK (NCR).¹⁹ Los receptores KIR reconocen moléculas de histocompatibilidad del trofoblasto, específicamente HLA-G y HLA-C, este último es el único HLA altamente polimórfico expresado en tejido trofoblástico. La interacción entre moléculas HLA del trofoblasto y los

receptores KIR de las células NK del endometrio materno, inhibe la actividad citotóxica y modula la producción de citocinas y factores de crecimiento por las células NK, favoreciendo el crecimiento del trofoblasto, la invasión del endometrio y la remodelación vascular, necesarias todas para el desarrollo normal de la placenta.²²

La familia de receptores KIR consta por lo menos de 14 miembros diferentes, cuando tienen dos dominios extracelulares son llamados 2D y aquellos con tres dominios extracelulares son llamados 3D. Funcionalmente se subdividen en receptores inhibidores o activadores, dependiendo de su dominio intra-citoplásmico, los que tienen un dominio intra-citoplásmico largo (L) transducen señales inhibitorias a través de sus inmunorreceptores con motivos de inhibición basados en tirosinas (ITIM), en tanto que los que cuentan con un dominio intra-citoplásmico corto (S), transducen señales de activación gracias a que se asocian a la proteína adaptadora DAP-12, la cual contiene inmunorreceptores con motivos activadores basados en tirosinas (ITAM).

La región genómica KIR contiene una familia de genes altamente polimórficos y homólogos, localizados en el cromosoma 19q13.4, dentro del complejo de receptores de leucocitos (LCR). Basados en estudios poblacionales, el orden de los genes KIR a lo largo del cromosoma ha determinado principalmente dos haplotipos distintos:

- Haplotipo A. Contiene un solo gen activador: 2DS4
- Haplotipo B. Contiene varias combinaciones de activadores: 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5, 3DS1 y 2DS4.

Los genes KIR están arreglados en tandem y cuentan con una característica notable y es que el contenido de genes varía entre haplotipos. La variación en el locus KIR es una combinación del polimorfismo alélico con el número y tipos de genes presentes en un haplotipo dado. Los genes 2DL4, 3DP1, 3DL2 y 3DL3, están presentes en ambos haplotipos y se piensa que son indispensables en la generación de diversidad de todos los haplotipos determinados hasta el momento.^{23, 24, 25}

Un estudio realizado en población caucásica, que comparó el genotipo de receptores KIR en mujeres con embarazos normales y en mujeres con PE, encontró que la combinación del genotipo AA (inhibidor), específicamente la presencia del gen KIR2DL1 en las mujeres con PE, en combinación con el HLAC2 (ligandos con una lisina en la posición 80, HLAC^{Lys80}) en sus bebés, aumentaba la prevalencia de PE hasta en 50%. Ya que esta interacción es considerada una fuerte señal inhibitoria, se considera que es la inhibición y no la activación de las células NK la que predispone a la PE, ya que las células no podrían participar en la remodelación arterial uterina al estar inhibidas y proponen que por el contrario, la presencia de receptores activadores podría ser protectora para la enfermedad.²⁶

Debido a la complejidad inherente de los genes KIR, a la diversidad poblacional que presentan y a las características genéticas particulares de la población mexicana, actualmente se están

estudiando los genotipos de receptores KIR en mujeres con PE, los resultados encontrados hasta el momento, sugieren que hay diferencias en la frecuencia de genes de tipo activador en las mujeres con PE comparadas con mujeres con embarazos normoevolutivos (Datos en vías de publicación).²⁷

Todos estos datos sugieren que la respuesta inmune en la decidua materna en pacientes con preeclampsia depende en gran medida de la capacidad de reconocimiento de las células NK, de sus receptores KIR, de sus genotipos y de los ligandos en el feto que puedan reconocerse en el ambiente uterino durante las etapas críticas de la remodelación arterial uterina.

Hipótesis de la isquemia placentaria:

La preservación de la morfología y función de las vellosidades, así como la regulación de la diferenciación del trofoblasto, son críticas para la formación de la placenta.²⁸ Las primeras ocho semanas del embarazo se desarrollan en un ambiente de hipoxia, en la que se mantiene al trofoblasto en un estado proliferativo y poco diferenciado, con un fenotipo con características de no invasividad. De las semanas 10 a la 12 de gestación, el rápido incremento en la concentración de oxígeno completa el proceso de diferenciación e invasión por el trofoblasto.²⁹

En condiciones de hipoxia, se activa el factor inducible por hipoxia alfa (HIF- α), el cual es un factor de transcripción que promueve la transcripción de factores angiogénicos y no angiogénicos.³⁰ Los factores angiogénicos son indispensables para el desarrollo normal de la placenta, principalmente en procesos de proliferación, vascularización y migración de las células del trofoblasto hacia la región materna; entre los más importantes tenemos al VEGF, sus receptores VEGFR-1 (Flt1) y VEGFR-2, factor de crecimiento del fibroblasto (FGF), angiopoyetina (ANG) y el PlGF.^{31, 32}

HIF- α también puede inducir inhibidores de la diferenciación del trofoblasto, como el factor de crecimiento transformante beta3 (TGF β 3) y Hash-2. De esta forma, durante las primeras ocho semanas de gestación, el trofoblasto se mantiene en un estado poco diferenciado y proliferativo; conforme aumenta la edad gestacional y la concentración de oxígeno, HIF- α y TGF β 3 disminuyen su expresión, completando la diferenciación del trofoblasto.^{33, 34}

En el trofoblasto de mujeres con PE, se ha encontrado sobreexpresión de HIF- α y sus proteínas blanco, principalmente factores no angiogénicos (tirosina 1 tipo fms soluble –sFlt-1– y endoglina soluble –sEng–) e inhibidores de la diferenciación del trofoblasto (TGF β 3). sFlt-1 es una variante trunca del receptor membranal VEGFR1, antagonista de VEGF y PlGF; de manera similar actúa sEng, el receptor soluble para TGF- β 1.³⁴⁻³⁶

En mujeres con PE se ha observado una disminución de los factores angiogénicos y aumento de factores anti-angiogénicos e inhibidores de la diferenciación del trofoblasto, lo cual coincide con los fenotipos observados en las placentas de estas pacientes, que se caracterizan por una invasión inadecuada debido a un trofoblasto inmaduro.^{37, 38}

El desbalance entre factores angiogénicos y antiangiogénicos se ha propuesto como una de las causas del desarrollo de PE, en donde HIF- α es el principal regulador de dichos factores. Varios grupos de trabajo están estudiando las diferentes vías que regulan a este factor, como probable causa de su sobre-expresión en la placenta de mujeres con preeclampsia.^{39, 40}

La regulación de HIF- α es muy compleja, siendo la degradación vía poliubiquitinación dependiente de la concentración de oxígeno, una de las más importantes y la mejor caracterizada.⁴¹⁻⁴³

Regulación de HIF- α dependiente de O₂: La proteína HIF es un factor de transcripción heterodimérico (HIF- α y HIF- β). Hay tres isoformas de HIF- α , las mejor caracterizadas son HIF-1 α y HIF-2 α , cuya actividad transcripcional está regulada a través de dos dominios de transactivación localizados hacia el extremo carboxilo terminal, llamados N-TAD y C-TAD.^{44, 45}

HIF1- α es regulado directamente por la proteína von Hippel Lindau (pVHL), la cual, forma un complejo con las proteínas elongina C, elongina B, Cul2, la enzima E2 conjugada con ubiquitina y Rbx1; este complejo tiene actividad de ligasa E3 de ubiquitina, el cual se encarga de la poliubiquitinización para su posterior degradación en el proteasoma 26S.⁴⁶

En presencia de oxígeno, HIF- α es hidroxilado enzimáticamente por miembros de la familia EGLN1-3 o PHD1-3, en uno de dos posibles residuos de prolina (Pro) dentro del dominio N-TAD.^{47,48} La hidroxilación de Pro402 y/o Pro564, en la proteína HIF- α , genera un sitio de unión para la pVHL.

En condiciones de hipoxia, los residuos de prolina de HIF- α no se hidroxilan y por lo tanto, no interactúan con pVHL, por esta razón, este dominio de HIF- α también se conoce como dominio de degradación único dependiente de oxígeno (ODDD).⁴⁹⁻⁵¹ En condiciones bajas de oxígeno, HIF- α se estabiliza, transloca al núcleo y se dimeriza con HIF- β formando un complejo activo que se une a elementos de respuesta en el promotor de sus genes blanco, permitiendo su transcripción.^{49, 50}

Rajakumar, et al. (2006) comenzaron a estudiar esta ruta de degradación como probable causa de su sobre-expresión, sin encontrar diferencias en la expresión de pVHL en la placenta de mujeres con embarazos normoevolutivos y preeclampsia; sin embargo, observaron un aumento en la hidroxilasa PHD3, cuya probable participación sea la de reestablecer la concentración de HIF α .^{52, 53}

Además de los diferentes mecanismos que pueden aumentar la expresión de HIF- α , existen factores genéticos que también pueden modificar su expresión. El gen HIF1A es muy polimórfico, Yamada, et al. (2005) describieron 35 polimorfismos, tres de los cuales se localizan en regiones codificantes, S28Y, P582S y A588T.⁵⁴ Tanimoto, et al. (2003) describieron que la presencia de los polimorfismos P582S y A588T pueden aumentar la actividad transcripcional de este gen en comparación con la isoforma común.⁵⁵

Estos polimorfismos se localizan en el exón 12, el cual codifica para el ODDD, dominio de vital importancia para la unión de HIF- α con pVHL Percy, et al. (2003) demostraron que el polimorfismo P582S no interviene en la hidroxilación del residuo de prolina 564, importante para el reconocimiento de la pVHL, pero sí le confiere mayor estabilidad a la isoforma con este polimorfismo.⁵⁶

Recientemente se ha estudiado la presencia de estos polimorfismos como factores de riesgo para diferentes enfermedades, en donde HIF- α se encuentra alterado.^{54, 57-59} Heino, et al. (2008) estudiaron estos polimorfismos y su relación con el desarrollo de PE en población finlandesa, sin encontrar una asociación.⁶⁰

En población mexicana se han encontrado frecuencias similares a las reportadas en otras poblaciones, sin diferencias significativas cuando comparamos mujeres con PE y mujeres embarazadas normotensas, lo cual sugiere que otros factores asociados a HIF- α podrían participar en el desarrollo de preeclampsia.²⁷

En resumen, HIF- α tiene una participación fundamental para el desarrollo normal de la placenta, por lo que algunas alteraciones en su expresión y en sus genes blanco, podrían relacionarse con el desarrollo de preeclampsia.

MANEJO DE LA PREECLAMPSIA SEVERA

Neuroprotección

El SO₄ Mg puede ser asociado a agentes antihipertensivos. En nueve estudios, al comparar el sulfato de magnesio con placebo o no empleo de anticonvulsivante, el RR de eclampsia fue 0,33, 95% IC 0,11 a 1,02, sin diferencia en el riesgo de cesárea. El sulfato de magnesio es mejor que la fenitoina en reducir el riesgo de eclampsia (RR 0,05, 95% IC 0,00 a 0,84), pero hay mayor riesgo de realizar una cesárea. Al comparar, para el control de la PA, 48 horas de infusión de sulfato de magnesio seguido de tabletas de magnesio vía oral hasta tres días posparto vs metildopa 250 mg cuatro veces al día en período similar, tanto la sistólica (138 vs 148 mmHg; p < 0,0001) como la

diastólica (92 vs 94 mmHg; $p < 0,05$) fueron menores en el grupo con magnesio. No hubo efectos adversos en la madre o el neonato.⁷²

Comparado con la fenitoína, el sulfato de magnesio para el tratamiento intraparto de la HIE no afecta los resultados de la estimulación con oxitocina, el intervalo desde la admisión hasta el parto, la prolongación del segundo período del parto, el parto con forceps y la cesárea⁷².

Control de las cifras tensionales

Durante el embarazo se presentan cambios muy importantes en el metabolismo de los fármacos, en gran parte como resultado de un aumento en la depuración renal y disminución del efecto farmacológico, dicho aumento en la tasa de filtrado glomerular incrementa el aclaramiento de fármacos como el atenolol. Los fármacos antagonistas de los canales de calcio son substratos de la enzima hepática CYP3A, que se sobreexpresa en el embarazo, al grado que el área bajo la curva puede ser hasta un 50% menor que la esperada fuera del embarazo. CYP2D6 es otra enzima que sufre sobreexpresión durante el embarazo,

Metildopa

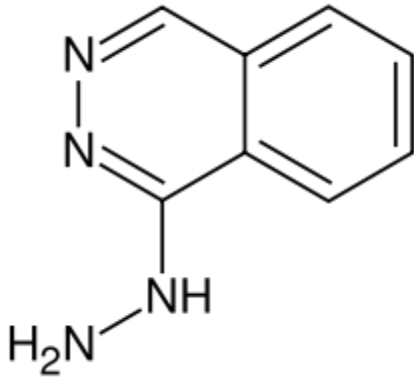
HIDRALAZINA

Historia de la hidralazina, (uso general, uso en obstetricia)

La hidralazina (1-hidrazinoptalacina) fue uno de los primeros fármacos antihipertensivos disponibles por vía oral en E.U., sin embargo en sus inicios fue escasamente utilizada por la frecuente aparición de taquicardia y taquifilaxia. Con una mejor comprensión de la respuesta cardiovascular compensatoria que acompaña al uso de vasodilatadores arteriolares, la hidralazina se combinó con agentes simpatolíticos y diuréticos logrando así un mayor éxito terapéutico. Sin embargo su papel en el tratamiento de la hipertensión ha disminuido de forma muy importante con la introducción de nuevos fármacos antihipertensivos, hoy en día encuentra su mayor aplicación en el manejo de los estados hipertensivos asociados al embarazo.⁶¹

Estructura química

La estructura química de la hidralazina es la siguiente:



Mecanismo de acción: La hidralazina relaja directamente el músculo liso arteriolar. Los mecanismos moleculares subyacentes a este efecto no son aún claros, pero parecen involucrar un descenso de las concentraciones de calcio libre intracelular. Aunque un gran número de funciones en las vías de señalización intracelular son modificadas por la hidralazina, los blancos moleculares precisos por los que la hidralazina favorece la dilatación arteriolar permanecen inciertos. Existe evidencia que sugiere que la hidralazina inhibe la liberación de Calcio inducida por IP3 a partir de los depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico) en las arterias, lo que conduce a contracción disminuída.⁶¹ Relaja los vasos sanguíneos arteriales incluso después de remover la capa de células endoteliales, lo que implica que actúa directamente sobre el músculo liso vascular. Existe cada vez mas evidencia de que la hidralazina actúa en un sitio intracelular para ocasionar relajación. No actúa elevando los niveles de nucleótidos cíclicos del músculo liso,⁷¹ y su efectividad para inhibir la vasoconstricción mediada por fenilefrina no es afectada al remover el Ca extracelular. La hidralazina inhibe las contracciones mediadas por cafeína, la cual estimula directamente la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico, y sus efectos sobre los vasos sanguíneos contraídos con fenilefrina son suprimidos en condiciones de depleción de los depósitos de calcio intracelular. Por lo tanto es sitio mas probable de acción de la hidralazina es el retículo sarcoplásmico, a través del cual ocasiona una caída del calcio intracelular disponible para la contracción. De acuerdo con esto se ha demostrado en modelos animales (hurón) que la hidralazina disminuye la concentración intracelular de calcio sin afectar la relación existente entre la concentración de calcio y la generación de fuerza de contracción. Se ha prpuesto que la hidralazina inhibe la liberación de calcio intracelular evocada por Inositol 1, 4, 5 trifosfato (IP3), dado que retuvo su efecto intacto contra las contracciones provocadas con fenilefrina en medios depletados de Ca extracelular, cuando se aplicó en presencia de depósitos de Ca previamente llenos.⁶⁶ Más aún, las contracciones evocadas por fenilefrina fueron mas susceptibles de inhibición por hidralazina que aquellas ocasionadas por cafeína. En el estudio de Ellershaw y Gurney, el grupo encontró que la hidralazina era igualmente efectiva en la relajación de la arteria aorta y la pulmonar del conejo.⁶¹ Ellos encontraron que la hidralazina era efectiva incluso en bajas concentraciones molares, hasta 1-2 μM , que son alcanzadas en suero humano después de una sola dosis de 25 mg, la hidralazina a esta concentración inhibió la contracción mediada por fenilefrina e IP3 hasta en un 10-30%, sugiriendo que estas acciones contribuyen en su actividad antihipertensiva. Tanto en la arteria

pulmonar como en la aorta, la EC_{50} de la hidralazina fue alrededor de 20 μM , y una máxima relajación de la contracción inducida por fenilefrina se observó a 200 μM , y su efecto relajante no requirió de la presencia de endotelio. Sus resultados demostraron que el efecto relajante de la hidralazina no requiere de una membrana celular intacta, sino que es mediado por un efecto relajante del endotelio,⁶¹ lo cual es consistente con afirmaciones previas que sugieren que la hidralazina tiene un sitio de acción intracelular, y con reportes que refieren que las células de músculo liso endovascular tienden a acumular hidralazina tritada en depósitos intracelulares.⁶⁵

Existe suficiente evidencia que afirma que el sitio principal de acción de la hidralazina es el retículo sarcoplásmico: el hallazgo de que es igualmente efectiva para inhibir la respuesta contracctil tónica y fásica de la fenilefrina, su efectividad en ausencia de Calcio extracelular, su ausencia de efecto en contracciones estimuladas por influjo de Ca, y la pérdida de su efectividad cuando los depósitos intracelulares de Ca han sido previamente depletados farmacológicamente. La relajación debe depender de la concentración del Ca intracelular porque el efecto de la hidralazina no interfiere con la capacidad del calcio de ocasionar contracción en vasos permeabilizados, tampoco afecta la respuesta de la arteria renal a la estimulación con Calcio-calmodulina y ATP, o a la relación Ca intracelular/fuerza de contracción en la aorta del hurón.⁶⁵

Mas aún, la hidralazina reduce la elevación en la concentración de Calcio intracelular evocada por cafeína en células de músculo liso en el mismo rango de concentración en el que inhibió las contracciones inducidas por cafeína y fenilefrina de vasos intactos y permeabilizados.⁶⁷

Se cree que las contracciones fásicas activadas por fenilefrina resultan de la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico dependiente de IP3. Dado que la hidralazina inhibió las respuestas tanto a la cafeína como al IP3, su habilidad para inihbir el tono inducido por fenilefrina se debe muy probablemente a la disminución de la efectividad del IP3 para inducir la liberación de calcio intracelular, mas que a la alteración de la síntesis de IP3. La mayor capacidad de la hidralazina para bloquear la respuesta de vasos permeabilizados al IP3 comparado a la respuesta por cafeína sugiere que actúa en el proceso de liberación, no en la estimulación del acúmulo de calcio en los depósitos.⁶⁷ Esta conclusión esta apoyada por el mantenimiento de la efectividad de la hidralazina al inhibir las contracciones estimuladas por fenilefrina en medios libres de calcio cuando se aplica en presencia de depósitos de calcio llenos. Por lo tanto, los resultados sugieren que la hidralazina interactúa de forma fundamental con el receptor de IP3, pero que esta acción es reforzada por interacciones de menor eficacia con el canal CICR, (Caffeine sensitive, Calcium activated Calcium Release, por sus siglas en inglés). No es inusual que los agentes que interactúan en uno de esos canales también tengan afinidad por el otro.⁶⁸

La inhibición de los canales de liberación de calcio puede explicar todos los efectos de la hidralazina. Por ejemplo, basados en la evidencia de que la liberación espontánea de calcio vía canales CICR contribuye a la concentración de calcio intracelular basal, y al tono vascular basal, la inhibición del CICR por la hidralazina podría dar cuenta de la disminución de calcio intracelular en reposo observada en células de músculo liso aisladas. Esto también podría explicar la lentificación en el aumento de la tensión activada por calcio en vasos permeabilizados. El efecto de la hidralazina es inhibido por la ionomicina que ocasiona alteración funcional del retículo sarcoplásmico.⁷⁰

También existe evidencia de que la hidralazina promueve la dilatación arterial al estimular la apertura de canales de potasio de alta conductancia activados por Calcio.⁶² Ocasiona disminución de la resistencia vascular de manera preferente a nivel coronario, cerebral y renal, con menor efecto a nivel cutáneo y muscular. Los canales de potasio de alta conductancia activados por calcio son activados por la elevación del calcio intracelular, y por la despolarización de la membrana, y podrían servir como mecanismo de retroalimentación negativa para controlar el grado de despolarización de membrana y vasoconstricción. Bang et al concluyen que la apertura de estos canales de potasio de alta conductancia es uno de los mecanismos a través de los cuales actúa la hidralazina.⁶²

La hidralazina induce la transcripción rápida y transitoria del factor inducible por la hipoxia (HIF-1 α) y algunos blancos moleculares del HIF en las células de músculo liso vascular, tales como la endotelina-1, adrenomedulina, haem-oxigenasa 1 y factor de crecimiento endotelial vascular, también estimula la proliferación endotelial específica. La hidralazina activa la vía del Factor Inducible por Hipoxia mediante la inhibición de la actividad de PHD, (enzimas del dominio poli-hidroxilasa) e inicia un fenotipo proangiogénico.⁶³

Como se mencionó previamente en la sección de fisiopatología de la preeclampsia, es conocido el papel de la vía del HIF en la placentación anómala, con lo que concluimos que en la vasoconstricción encontrada en la preeclampsia los factores angiogénicos y su inhibición son un blanco molecular de gran trascendencia para el desarrollo de nuevas terapéuticas.

Además se ha encontrado que la hidralazina induce desmetilación del DNA, este efecto tiene un importante efecto adverso en la clínica: el desarrollo potencial de un síndrome similar al lupus, inducido farmacológicamente, que es dosis dependiente y potencialmente reversible.⁶⁴

Este fármaco no ocasiona relajación venosa. La vasodilatación inducida por la hidralazina esta asociada con una estimulación poderosa del sistema nervioso simpático, probablemente debida a reflejos mediados por barorreceptor, que resultan en incrementos en la frecuencia cardiaca y contractilidad, incremento en la actividad de renina plasmática y retención hídrica; todos esos efectos tienden a contrarrestar los efectos antihipertensivos de la hidralazina.

La mayoría de los efectos de la hidralazina están confinados al sistema cardiovascular, la disminución de la presión arterial después de la administración de hidralazina está asociado con una disminución selectiva de la resistencia vascular coronaria, cerebral y renal, con menor efecto cutáneo y muscular, debido a la dilatación preferente en las arteriolas sobre las venas, la hipotensión postural no es un problema común, la hidralazina disminuye la presión arterial de forma equivalente en la posición supina y de pie.

FARMACOCINETICA

Dosis: Mujeres adultas y adolescentes: inicialmente 5—10 mg en forma de un bolo. Repetir según sea necesario cada 20—30 minutos hasta conseguir una presión arterial diastólica de 90—100 mmHg.

Via de administración: la hidralazina se administra por vía oral y parenteral. Aunque la absorción intestinal del fármaco es casi completa, la biodisponibilidad oral muy mucho más baja de la obtenida después de la administración parenteral a debido a una extensa metabolización de primer paso. Además, la biodisponibilidad oral depende del "status acetilador" del paciente. En efecto, la población en general se puede clasificar según su fenotipo acetilador en "acetiladores lentos" que suponen un 50% de de la población y en "acetiladores rápidos" que constituyen el 30%.

Los alimentos aumentan la absorción gastrointestinal de la hidralazina, pero también aumentan el metabolismo intravascular del fármaco, por lo que ocasionalmente, la administración de hidralazina con las comidas resulta en una menor eficacia de la prevista. Se ha recomendado que la ingesta del fármaco se lleve a cabo a una hora fija, siempre la misma, antes o después de las comida.

Los efectos hipotensores se manifiestan a los 20-30 minutos de la administración oral, a los 5-20 minutos de la administración intravenosa y a los 10-30 minutos de la administración intramuscular. La hidralazina se distribuye ampliamente por todo el organismo, mostrando una mayor afinidad hacia las paredes arteriolas. Este fármaco atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Tanto el fármaco nativo como sus metabolitos se eliminan en la orina y las heces. La semi-vida de eliminación en pacientes normales es de 3 a 7 horas, pero aumenta en el caso de pacientes con insuficiencia renal

Eventos adversos maternos

La hidralazina se metaboliza por acetilación, por lo que las variaciones interindividuales de las concentraciones plasmáticas son elevadas según se trate de acetiladores lentos o acetiladores

rápidos. Es difícil establecer regímenes de tratamiento en pacientes con lupus eritematoso preexistente: la hidralazina ha sido administrada sin problemas a este tipo de enfermos sin exacerbación de los síntomas de la enfermedad subyacente, por lo que se ha sugerido que el mecanismo inductor del lupus por la hidralazina podría ser diferente del del lupus tradicional. No obstante, se recomienda precaución si se administra hidralazina a enfermos con lupus, y si se comprobase una exacerbación de los síntomas, el fármaco debe ser inmediatamente discontinuado.⁷³

La hidralazina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad coronaria debido a que la taquicardia refleja aumenta el consumo de oxígeno y puede agravar una angina o una isquemia. En algunos de estos pacientes la administración de hidralazina puede desencadenar un infarto de miocardio. También se debe utilizar este fármaco con precaución en pacientes con aneurisma de aorta. Además, la hidralazina está contraindicada en pacientes con enfermedades reumáticas de la válvula mitral, debido a que el fármaco puede aumentar la presión en la arteria pulmonar.

No se recomienda la utilización de la hidralazina en el fallo cardíaco congestivo aunque este fármaco se ha utilizado en pacientes con grave disfunción del ventrículo izquierdo.⁷⁴

Eventos adversos neonatales

La hidralazina, cuando es administrada en bolos intravenosos, se ha relacionado con diversas alteraciones fetales y neonatales, secundarias principalmente a la disminución súbita del flujo uteroplacentario, a consecuencia de la disminución de las resistencias arteriolas periféricas, y en conjunción con el estado de hipoperfusión crónica característica de la preeclampsia severa, que se acompaña generalmente de una placentación deficiente, con una invasión trofoblástica anómala, y la presencia de hipoxemia crónica parcialmente compensada, a menudo acompañada de restricción del crecimiento intrauterino. Es por esto que la disminución súbita de la tensión arterial en el lecho arterial materno se ha asociado a la presentación de alteraciones tanto en la flujometría fetal como en el perfil biofísico y el trazado cardiotocográfico, observándose un aumento en la frecuencia de desaceleraciones tardías, disminución en la variabilidad a corto y largo plazo, así como disminución en la frecuencia de aceleraciones espontáneas. También se ha observado en hijos de pacientes con preeclampsia severa manejada con bolos de hidralazina una mayor incidencia de Apgar bajo al nacimiento, comparado con pacientes manejadas con hidralazina por vía oral, y disminución de la tensión arterial mucho más gradual. En este momento es desconocido el impacto que ejerce la hidralazina en bolos sobre el neurodesarrollo del neonato a largo plazo, así mismo se desconoce si la hidralazina en bolos intravenosos ocasiona un aumento significativo en la tasa de admisión de los neonatos a unidades de cuidados intensivos neonatales.⁷³⁻⁷⁵

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hidralazina es un antihipertensivo ampliamente utilizado en el manejo de la preeclampsia severa, sin embargo, existe preocupación acerca de su potencia y efectos colaterales, en especial cuando se utiliza la vía intravenosa en bolos, ya que la farmacocinética es impredecible.

¿Ocasiona la hidralazina IV resultados adversos a nivel materno y neonatal?

JUSTIFICACION

En México, la preeclampsia severa es una enfermedad con alto riesgo de morbi-mortalidad, tanto que se ha convertido en un programa prioritario de salud. En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia representa hasta 34% del total de las muertes maternas, por lo que constituye la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo. En nuestro hospital no existen lineamientos precisos para el manejo de la hipertensión asociada con esta entidad. Las pautas de manejo actuales incluyen manejo hídrico, neuroprotección así como el uso de antihipertensivos, de los cuales la hidralazina intravenosa ocupa un lugar preponderante, y de forma habitual se administra en forma de bolos, de 5 o 10 mg, sin embargo, existe preocupación clínica acerca de los efectos adversos maternos y neonatales que pueda ocasionar esta posología, ya que la hidralazina es un potente vasodilatador cuya farmacocinética es impredecible, particularmente si se administra de forma súbita.

Los estudios que evalúen la farmacocinética de la hidralazina en humanos son escasos, por lo que es importante conocer la repercusión hemodinámica tanto de la administración de bolos como de la infusión intravenosa continua.

Existe muy poca información respecto a los efectos fetales y neonatales de la hidralazina en bolos, por lo que es de la mayor trascendencia comprender, determinar y cuantificar los efectos hemodinámicos de la administración de bolos de hidralazina tanto en la fisiología materna como en el sistema fetal para poder predecir su actividad in vivo, y de esta manera comenzar la realización de guías de práctica clínica en nuestro hospital.

OBJETIVO GENERAL

Identificar los efectos adversos de la hidralazina intravenosa y comparar la administración en bolo contra la administración continua en infusión lenta.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.-Medir los efectos adversos de la hidralazina en bolos a nivel materno
- 2.-Cuantificar los efectos adversos de la hidralazina en infusión a nivel materno
- 3.- Establecer los efectos adversos de la hidralazina en bolos a nivel neonatal
- 4.- Determinar los efectos adversos de la hidralazina en infusión
- 5.-Comparar los efectos adversos de la hidralazina en bolos vs hidralazina en infusión
- 6.-Comenzar la realización de guías de manejo clínico para pacientes con preeclampsia severa en nuestro hospital, de acuerdo a los resultados.

HIPOTESIS NULA

- La hidralazina intravenosa en bolos no se relaciona con mayor prevalencia de eventos adversos maternos y neonatales, comparada con la infusión intravenosa.

HIPOTESIS ALTERNA

- La hidralazina intravenosa en bolos no se relaciona con mayor prevalencia de eventos adversos maternos y neonatales, comparada con la infusión intravenosa.

METODOLOGIA

- Realizar un estudio experimental, en mujeres con diagnóstico de preeclampsia severa, las cuales serán sujetas a tratamiento con hidralazina intravenosa, contando con un grupo control que recibirá el manejo convencional con hidralazina en bolos, y un grupo de estudio, en el que administraremos hidralazina en infusión continua. El estudio iniciará el día 12 de junio de 2013 y finalizará el día 30 de noviembre de 2013, incluyendo a todas las mujeres con diagnóstico de preeclampsia severa, hasta completar el tamaño de la muestra, que será de 30 mujeres con manejo convencional de hidralazina en bolos y 30 mujeres con manejo alternativo de hidralazina mediante infusión intravenosa continua.

Diseño del estudio

1.-Estudio cuasiexperimental, comparativo, no aleatorizado, longitudinal, prospectivo.

CRONOGRAMA:

Marzo 2013	Abril 2013	Mayo 2013	Junio 2013
Marco Teórico	Marco Teórico	Aplicación del protocolo experimental	Presentación del protocolo
			Inicio del estudio prospectivo

Julio 2013	Agosto 2013	Septiembre 2013	Octubre 2013	Noviembre 2013
Aplicación del protocolo experimental	Aplicación del protocolo experimental	Aplicación del protocolo experimental	Análisis de Resultados	Conclusiones

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Hemorragia obstétrica	Se define a la hemorragia obstétrica como la pérdida sanguínea de origen obstétrico con presencia de alguno de los siguientes criterios: pérdida de la volemia de 25%, caída del hematocrito mayor de 10 puntos, presencia de alteraciones hemodinámicas, o pérdida mayor de 150 ml /min	Se definirá la hemorragia obstétrica como aquella pérdida sanguínea que ocasione alteraciones hemodinámicas, tales que requieran la hemotransfusión de paquetes globulares	Cualitativa, nominal, dicotómica	
Disminución severa de la TA media	La presión arterial media es la presión sanguínea promedio en un individuo durante un ciclo cardíaco. Se calcula con la fórmula; $TA\ media = TA\ diastólica\ mas\ 1/3\ de\ la\ TA\ diferencial$	La disminución severa de la TA media será definida como aquel descenso mayor a 1/3 parte de la TA inicial	Cuantitativa, Continua.	Milímetros de Mercurio (mm Hg)
	EI desprendimiento	EI desprendimiento	Cualitativa, nominal,	

Desprendimiento placentario	de la placenta ocurre cuando la placenta se separa del útero antes de que el feto nazca	placentario será definido clínicamente cuando se presente marcada hipertonia uterina acompañada de bradicardia fetal sostenida, además de datos cualitativos de desprendimiento, como sangrado transvaginal rojo vinoso	dicotómica	
Tasa de Histerectomía obstétrica	Se denomina histerectomía obstétrica (HO) a la resección parcial o total del útero, realizada generalmente de emergencia por complicaciones del embarazo, parto o puerperio, o por complicación de una enfermedad preexistente.	Se denomina histerectomía obstétrica (HO) a la resección parcial o total del útero, realizada posterior al nacimiento del recién nacido como resultado de una hemorragia obstétrica incoercible	Cualitativa, nominal, dicotómica	
Escala de Apgar	Es un examen rápido que se realiza al primer y quinto minuto después del nacimiento del bebé. El puntaje en el minuto 1 determina qué tan bien toleró el bebé el proceso de nacimiento, mientras que el puntaje al minuto 5 evalúa qué tan bien se está adaptando el recién nacido al nuevo ambiente. El índice se basa en un puntaje total de 1 a 10, en donde 10 corresponde al niño más saludable.	La calificación de Apgar a los cinco minutos será la medición tomada en cuenta y se considerará un marcador de efecto adverso cuando esta sea menor a 7	Cuantitativa, discreta	Puntaje del 0 al 10

Ingreso a UCIN	Unidad hospitalaria que dispone de diversos y sofisticados dispositivos mecánicos, y de equipos especiales para tratar y cuidar a los niños prematuros y a los neonatos gravemente enfermos.	El ingreso del recién nacido a la UCIN será considerado un marcador de evento adverso neonatal	Cualitativa, Nominal, dicotómica	
Líquido meconial	El meconio es producto de la defecación fetal que está compuesta por restos de LA deglutido, material de descamación y secreciones gastrointestinales fetales, así como por biliverdina, que es lo que le confiere el color verde característico	La presencia de líquido amniótico meconial espeso será considerado un marcador de evento adverso neonatal, cuya definición se determinará por inspección visual	Cualitativa, Nominal, dicotómica	Escala visual
Trazo cardiotocográfico no reactivo	Todo aquel trazado cardiotocográfico que no cumpla con los criterios establecidos por el ACOG para determinar un trazo cardiotocográfico normal	Aquel trazo cardiotocográfico que carezca de un mínimo de dos ascensos de cuando menos 15 latidos/min, y duración de 15 seg, aquel trazo que presente descensos tardíos, o una variabilidad disminuída o ausente	Cualitativa, nominal, dicotómica	

VARIABLE INDEPENDIENTE

Hidralazina en bolo de 10 mg.

Hidralazina en infusión intravenosa continua, 100 mg diluïdos en 90 mL de solución salina al 0.9%, administrando una dosis de 12.5 mg/hr

VARIABLE INDEPENDIENTE

Efectos adversos maternos: Incidencia de Hemorragia obstétrica, incidencia de disminución severa de la tensión arterial, incidencia de Histerectomía Obstétrica, incidencia de desprendimiento placentario.

Efectos adversos neonatales

Incidencia de líquido meconial espeso, tasa de ingreso del Recién nacido a UCIN, Incidencia de Apgar menor a 7 a los cinco minutos, Incidencia de trazo cardiotocográfico no reactivo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Todas las pacientes que ingresen al hospital y cuyo diagnóstico de ingreso a Urgencias sea preeclampsia severa, o enfermedad hipertensiva asociada al embarazo de comportamiento severo, y sean manejadas con Hidralazina intravenosa, ya sea de forma en bolos o en infusión intravenosa continua.

Se continuará el estudio hasta completar un mínimo de 30 pacientes con dichos diagnósticos manejadas con hidralazina en bolos, y 30 pacientes manejadas con hidralazina en infusión.

IMPLICACIONES ETICAS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres Humanos y con la declaración de Helsinki de 1975 modificada en Tokio en 1984 y de acuerdo a los criterios de Nuremberg

RESULTADOS

Se presentan resultados comparativos de 2 tratamientos con Hidralazina en diferentes vías de administración.

Las variables cuantitativas se presentan en media y desviación estándar y las cualitativas en frecuencia y porcentaje. Las pruebas estadísticas utilizadas para comprobación de hipótesis fueron t de Student y Chi cuadrada.

Tabla 1. Comparación de edad por grupo de tratamiento

Grupos de tratamiento	n	Media±DE	p
Hidralazina infusión	30	22.90 ± 5.78	0.246
Hidralazina bolos	30	24.66 ± 5.88	

*p≤0.05 significancia estadística t de Student.
DE: Desviación estándar.

En la tabla 1. Se muestra la comparación de la edad en ambos grupos de tratamiento, sin observar diferencias estadísticamente significativas, por tanto se trata de dos grupos homogéneos.

Tabla 2. Comparación de Tensión Arterial Sistólica inicial y Tensión Arterial Diastólica inicial según grupo de tratamiento

Grupos de tratamiento		TA Sistólica inicial	p	TA Diastólica inicial	p
Hidralazina infusión	Media±DE	168.83±7.50	0.83	100.16±5.79	0.010*
Hidralazina bolos	Media±DE	168.33±10.93		96.50±5.59	

*p≤0.05: significancia estadística t de Student. TA: Tensión arterial

En la tabla 2 se observa que la tensión arterial sistólica en ambos grupos fue homogénea, sin embargo existieron diferencias estadísticamente significativas en la tensión diastólica inicial.

Tabla 3. Comparación de Tensión Arterial Sistólica y Tensión Arterial Diastólica 1 hora después de intervención

Grupos de tratamiento		TA Sistólica 1 hr	p	TA Diastólica 1 hr	p
Hidralazina infusión	Media±DE	131.33 ±14.90	0.001*	76.33 ±17.75	0.010*
Hidralazina bolos	Media±DE	112.66 ±21.76		65.66 ±15.63	

*p<0.05: significancia estadística t de Student. DE: Desviación Estándar. TA: Tensión Arterial.

En esta tabla observamos que la tensión arterial sistólica una hora posterior al tratamiento fue significativamente inferior en el grupo tratado con hidralazina en bolos, lo cual indica que el efecto hipotensor fue más marcado y súbito en este grupo. De igual forma la tensión arterial diastólica disminuyó de forma más importante en el grupo tratado con bolos.

Tabla 4. Comparación de Apgar por grupo de tratamiento a los 5 y 10 minutos

Grupos de tratamiento		Media±DE	p
Apgar 5 min	Hidralazina infusión	6.86 ± 1.25	0.134
	Hidralazina bolos	7.43 ± 1.61	
Apgar 10 min	Hidralazina infusión	8.46 ± 0.77	0.906
	Hidralazina bolos	8.43 ± 1.33	

p<0.05: significancia estadística t de Student.
DE:Desviación Estándar

En esta tabla observamos que no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos respecto a la calificación de Apgar, tanto a los 5 como a los 10 minutos.

Tabla 5. Comparación del Destino del recién nacido

Grupos de tratamiento	Destino	Frecuencia	Porcentaje
Hidralazina infusión	Ucin	6	20.0
	Infectología	3	10.0
	Metabólicos	4	13.3
	Transición	6	20.0
	Alojamiento conjunto	11	36.7
	Total	30	100.0
Hidralazina bolos	Ucin	5	16.7
	Infectología	2	6.7
	Metabólicos	3	10.0
	Transición	3	10.0
	Alojamiento conjunto	17	56.7
	Total	30	100.0

Ucin: Unidad de cuidados intensivos neonatales

En esta tabla se muestra la distribución de los recién nacidos en los diferentes cuñeros, los resultados no son estadísticamente significativos en ambos grupos.

Tabla 6. Comparación de casos de Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera según grupo de tratamiento

Grupos de tratamiento	DPPNI	Frecuencia	Porcentaje	p
Hidralazina infusión	si	3	10.0	NS
	no	27	90.0	
	Total	30	100.0	
Hidralazina bolos	si	2	6.7	
	no	28	93.3	
	Total	30	100.0	

p= significancia estadística para Chi cuadrada. DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera.
NS: no significativa

En la tabla 6 se demuestra que no existió una diferencia significativa en cuanto a la incidencia de desprendimiento prematuro de placenta en ambos grupos

Tabla 7. Comparación de casos de Hemorragia Obstétrica según grupo de tratamiento

Grupos de tratamiento	Hemorragia	Frecuencia	Porcentaje	p
Hidralazina infusión	Si	2	6.7	NS
	No	28	93.3	
	Total	30	100.0	
Hidralazina bolos	Si	1	3.3	
	No	29	96.7	
	Total	30	100.0	

*p≤0.05: significancia estadística de Chi cuadrada.

En esta tabla se observa que se presentaron dos casos de hemorragia obstétrica en el grupo de hidralazina en infusión, y uno en el grupo con bolos, sin embargo esta diferencia no fue significativa.

Tabla 8. Comparación de casos de Histerectomía Obstétrica según grupo de tratamiento

Grupos de tratamiento	HTA	Frecuencia	Porcentaje	p
Hidralazina infusión	Si	1	3.3	NS
	No	29	96.7	
	Total	30	100.0	
Hidralazina bolos	No	30	100.0	

*p≤0.05 significancia estadística para Chi cuadrada. HTA: Histerectomía total abdominal.
NS: No significativa.

En esta tabla observamos que al utilizar hidralazina en infusión se presentó un caso de histerectomía obstétrica, y ninguno en el grupo con bolos, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa, pudiendo resultar de una probabilidad aleatoria.

Tabla 9. Comparación de casos de Registro Cardiotocográfico No Reactivo según grupo de tratamiento

Grupos de tratamiento	RCTG	Frecuencia	Porcentaje	p
Hidralazina infusión	Si	5	16.7	NS
	No	25	83.3	
	Total	30	100.0	
Hidralazina bolos	Si	7	23.3	
	No	23	76.7	
	Total	30	100.0	

*p≤0.05 significancia estadística de Chi cuadrada.

NS: No significativa. RCTG: Registro cardiotocográfico no reactivo.

En la tabla 9 observamos que pese a una mayor disminución de la tensión arterial en el grupo con bolos, esto no se vió reflejado significativamente en la perfusión placentaria, y la tasa de registros cardiotocográficos no reactivos no presentó diferencias significativas en ambos grupos.

Tabla 10. Comparación de casos de meconio +++ según grupo de tratamiento

Grupos de tratamiento	Meconio +++	Frecuencia	Porcentaje	p
Hidralazina infusión	Si	7	23.3	NS
	No	23	76.7	
	Total	30	100.0	
Hidralazina bolos	Si	6	20.0	
	No	24	80.0	
	Total	30	100.0	

*p≤0.05 significancia estadística Chi cuadrada. NS: No significativa.

En la Tabla 10, observamos que la presencia de meconio espeso no fue afectada significativamente por el tipo de administración de la hidralazina.

DISCUSIÓN

Cabe destacar que uno de los conceptos fundamentales que sugerían una mayor incidencia de eventos adversos es la inestabilidad farmacocinética de la hidralazina, y la observación de que su administración intravenosa rápida (en bolos) ocasiona descensos súbitos e impredecibles en la tensión arterial, sin embargo este efecto hemodinámico no se vio reflejado estadísticamente en los resultados clínicos tanto en las madres como en los recién nacidos. Aunque se observó un descenso más dramático de la tensión arterial al utilizar bolos, lo cual era un efecto esperado, no podemos afirmar que la administración continua en infusión sea más segura, al menos con respecto a los resultados estudiados, únicamente que ambas vías de administración son esencialmente equivalentes en cuanto a seguridad, pero probablemente la administración continua sea más costosa y técnicamente complicada.

Aunque en el grupo que utilizó el tratamiento experimental (infusión continua) se observó una histerectomía obstétrica, y en el grupo con tratamiento convencional no hubo ningún caso, la diferencia no se consideró estadísticamente significativa, pudiendo corresponder a una diferencia debida al azar, sin embargo este resultado fue muy poco frecuente por lo que probablemente sea necesario incrementar el tamaño de la muestra para determinar si existe realmente un mayor riesgo de presentar esta complicación al utilizar hidralazina en infusión.

Inicialmente se pensó que el descenso más abrupto en la tensión arterial podría ocasionar hipoperfusión uteroplacentaria y secundariamente hipoperfusión fetal, lo que podría manifestarse en forma de un registro cardiotocográfico anormal (clase II o III de ACOG), sin embargo no observamos diferencias estadísticamente significativas en este rubro al comparar ambos grupos. De igual manera, la presencia de meconio espeso, un marcador indirecto de hipoxia fetal, no fue más prevalente en el grupo que utilizó el tratamiento convencional

De acuerdo a los resultados obtenidos, es claro que se acepta la hipótesis nula como verdadera y se rechaza la hipótesis de trabajo, ya que los resultados tanto maternos como neonatales no presentaron diferencias estadísticamente significativas, como se observa en la comparación de grupos de tratamiento y hemorragia obstétrica, histerectomía obstétrica, tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales, trazo cardiotocográfico no reactivo y presencia de meconio espeso (++++).

CONCLUSIONES

1.-Del análisis anterior podemos concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas al utilizar hidralazina en bolos, contra hidralazina en infusión continua, en pacientes con preeclampsia severa.

2.-La tensión arterial disminuye de forma significativamente más importante en el grupo que utilizó hidralazina en bolos, particularmente la tensión arterial sistólica, sin embargo, contrario a la hipótesis alterna, esta disminución más marcada no se ha visto reflejada en los eventos adversos encontrados en ambos grupos.

3.-La hidralazina en infusión es tan efectiva y segura como su administración en bolo intravenoso, pero no se ve acompañada de una mejoría clínica en las pacientes tratadas, además la hidralazina en infusión es técnicamente más difícil de administrar ya que requiere la instalación de una bomba de infusión, por lo que el personal de enfermería podría encontrarlo más complicado.

4.- Se recomienda la realización de mas estudios que analicen estos efectos con un tamaño muestral mas grande, así como la realización de ensayos clínicos controlados cuidadosamente aleatorizados, ya que el presente utilizó un muestreo a conveniencia, no probabilístico, lo cual constituye un sesgo importante en la investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159.
2. Tranquilli A., Mark A. Brown, et al. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)
3. August P., M Sibai, et al, Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. *Best Clin Prac Obstet*
4. Magee L., Abalos E., et al, How to Manage Hypertension in pregnancy effectively. / *Br J Clin Pharmacol* / 72:3 / 394-401
5. Hutcheon JA, Lisonkova S, et al, Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Aug; 25 (4): 391-403.
6. Secretaría de Salud. Lineamiento Técnico. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia. 4a. Ed. México, DF. 2007.
7. Kocpcow D, Karumanchi A. Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76: 23-9.
8. Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-97.
9. Davison MJ, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad PK, Karumanchi AS, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2440-8.
10. Dekker GA, Robillard PY. Preeclampsia: A couple's disease with maternal and fetal manifestations. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 699-710.
11. Caniggia I, Winter J, Lye S, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: Implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21(Suppl. A): S25-S30.
12. Moffet KA. Natural Killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 656-63.

13. . Di Santo PJ. Functionally distinct NK cell subsets: Developmental origins and biological implications. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2927-68.
14. Koopman L, Kopcow H, Boyson J, Orange J, Chatz F, Masch R, et al. Human decidual NK cells are unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* 2007; 198: 1201-12.
15. Di Santo PJ. Functionally distinct NK cell subsets: Developmental origins and biological implications. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2927-68.
16. Koopman L, Kopcow H, Boyson J, Orange J, Chatz F, Masch R, et al. Human decidual NK cells are unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* 2007; 198:1201-12
17. Williams PJ, Bulmer JN, Searle RF, Innes BA, Robson SC. Altered decidual leukocyte in the placental bed in preeclampsia and fetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy. *Reproduction* 2009; 138: 177-84.
18. . Li DX, Charnock-Jones S, Zhang E, Hiby S, Shazia M, Day K, et al. Angiogenic growth factors messenger ribonucleic acids in uterine Natural Killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1823-34.
19. Tabiasco J, Rabot M, Aguerre-Girr A, El Costa H, Berrebi A, Parant O, et al. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties-A review. *Placenta* 2006; 27 suppl A: S34-S39.
20. Jacob H, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Prus D, Arnon T, Gazit R, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006; 12:1065-74.
21. Smith SD, Dunk EC, Aplin DJ, Harris KL, Jones LR. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol* 2009; 174:1959-71.
22. Khakoo S, Carrington M. KIR and disease: a model system or system of models?. *Immunol Rev* 2006; 214: 186-201.
23. Trowsdale J, Barten R, Haude A, Stewart AC, Beck S, Wilson M. The genomic context of Natural Killer receptor extended gene families. *Immunol Rev* 2001; 181: 20-38.

24. Bashirova A, Martin P, Mc Vicar W, Carrington M. The killer immunoglobulin like receptor gene cluster: Tuning the genome for defense. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7: 277-300.
25. Carrington M, Martin MP. The impact of variation at the KIR gene cluster on human disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 298: 225-57.
26. . Hiby ES, Walker JJ, O'Shaughnessy MO, Redman WG, Carrington JT, Moffet A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of Preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200: 957-65.
27. Sánchez-Rodríguez E, Marco Antonio Cerbón-Cervantes, et al Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. *Revista de Investigación Clínica / Vol. 62, Núm. 3 / Mayo-Junio, 2010 / pp 252-260*
28. . Caniggia I, Winter J.L. Hypoxia inducible factor-1: Oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and preeclamptic Pregnancies-A Review. *Placenta* 2002; 16(Suppl.) A: S47.S57.
29. Cross J. Placental function in development and disease. *Reprod Fertil Dev* 2006; 18: 71-6.
30. Jacob H, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Prus D, Arnon T, Gazit R, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006; 12:1065-74.
31. Smith SD, Dunk EC, Aplin DJ, Harris KL, Jones LR. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol* 2009; 174: 1959-71.
32. Khakoo S, Carrington M. KIR and disease: a model system or system of models?. *Immunol Rev* 2006; 214: 186-201.
33. . Genbacev O, Krtolica A, Kaelin W, Fisher S.J. Human cytotrophoblast expression of the von Hippel-Lindau protein is downregulated during uterine invasion in situ and upregulated by hypoxia in vitro. *Dev Biol* 2001; 233: 526-36.
34. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest* 2000; 105:577-87.
35. 5. Rajakumar A, Whitelock A, Weissfeld L, Daftary A, Markovic N. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2a, in placentas from women with preeclampsia. *Biol Reprod* 2001; 64: 499-506.
36. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152-64.

37. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-23.
38. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai JI, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12: 642-9
39. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-83.
40. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992-1005.
41. Kaelin WG. Proline hydroxylation and gene expression. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 115-28.
42. Liu YV, Semenza GL. RACK1 vs. HSP90: competition for HIF-1 alpha degradation vs. stabilization. *Cell Cycle* 2007; 6:656-9.
43. Koh MY, Powis G. HIF: the new player in oxygen-independent HIF-1alpha degradation. *Cell Cycle* 2009; 8: 1359-66.
44. Hogenesch JB, Chan WK, Jackiw VH, Brown RC, Gu YZ, Pray-Grant M, et al. Characterization of a subset of the basic-helix-loop-helix-PAS superfamily that interacts with components of the dioxin signalling pathway. *J Biol Chem* 1997;272: 8581-93.
45. Ema M, Hirota K, Mimura J, Abe H, Yodoi J, Sogaza K, et al. Molecular mechanisms of transcription activation by HLF and n HIF1alpha in response to hypoxia: Their stabilization and redox signal-induced interaction with CBP/p300. *EMBO J* 1999;18: 1905-14
- 46 . Stebbins C, Kaelin Jr W, Pavletich N. Structure of the VHL – elongin C – elongin B complex: Implications for VHL tumor suppressor function. *Science* 1999; 284: 455-61.
47. . Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF-alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: Implications for O₂ sensing. *Science* 2001;292: 464-8.
48. 8. Masson N, Willam C, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor-alpha chains activated by prolyl hydroxylation. *EMBO J* 2001; 20: 5197-206.
49. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of hypoxia- inducible factor 1a is mediated by an oxygen-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteosome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7987-92.

50. Salceda S, Caro J. Hypoxia- inducible factor 1a (HIF-1a) is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxia conditions. *J Biol Chem* 1997; 272: 22642-7.
51. . Kaelin WG. Proline hydroxylation and gene expression. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 115-28.
52. . Rajakumar A, Doty K, Daftary A, Markovic N, Conrad KP. Expression of von Hippel Lindau (pVHL) protein in placentae from normal pregnant women and women with preeclampsia. *Placenta* 2006; 27: 411-21.
53. Rajakumar A, Michael HM, Daftary A, Jeyabalan A, Gilmour C, Conrad KP. Proteasomal activity in placentas from women with preeclampsia and intrauterine growth restriction: implications for expression of HIF-alpha proteins. *Placenta* 2008; 29: 290-9
54. . Hogenesch JB, Chan WK, Jackiw VH, Brown RC, Gu YZ, Pray-Grant M, et al. Characterization of a subset of the basic helix-loop-helix-PAS superfamily that interacts with components of the dioxin signalling pathway. *J Biol Chem* 1997;272: 8581-93.
55. Ema M, Hirota K, Mimura J, Abe H, Yodoi J, Sogaza K, et al. Molecular mechanisms of transcription activation by HLF and HIF1alpha in response to hypoxia: Their stabilization and redox signal-induced interaction with CBP/p300. *EMBO J* 1999;18: 1905–14
56. Percy M, Mooney S, McMullin MF, Flores A, Lappin T, Lee F. A common polymorphism in the oxygen-dependent degradation (ODD) domain of hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a) does not impair Pro-564 hydroxylation. *Mol Cancer* 2003; 2: 31-7.
57. Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, Mommers EC, Semenza GL, Pinedo HM. Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 309-14.
58. Koukourakis MI, Papazoglou D, Giatromanolaki A, Panagopoulos I, Maltezos E, Harris AL. C2028T polymorphism in exon 12 and dinucleotide repeat polymorphism in intron 13 of the HIF-1alpha gene define HIF-1alpha protein expression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53: 257-62.
59. Hebert C, Norris K, Parashar P, Ord R, Nikitakis N, Sauk J. Hypoxia-inducible factor-1 α polymorphisms and TSC1/2 mutations are complementary in head and neck cancers. *Mol Cancer* 2006; 5: 1-11.
60. Heino S, Kaare M, Andersson S, Laivuori H. Non-synonymous sequence variants within the oxygen-dependent degradation domain of the HIF1A gene are not associated with pre-eclampsia in the Finnish population. *BMC Med Genet* 2008; 9: 96-101.

61. Ellershaw DH, Gurney AM. Mechanisms of hydralazine induced vasodilatation in rabbit aorta and pulmonary artery. *Br J Pharmacol*, 2001, 134:621-631

62. Bang L, Nielsen-Kudsk JE, Gruhn N, et al. Hydralazine-induced vasodilation involves opening of high conductance Ca activated K channels. *Eur Pharmacol*, 1998, 361: 43-49

63. Knowles HJ, Tian Y-M, Mole DR, Harris AL. Novel mechanism of action of hydralazine: induction of hypoxia-inducible factor-1, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by inhibition of prolyl hydroxylases. *Circ Res*, 2004, 95: 162-169

64. Arce C, Segura-Pacheco B, Pérez Cárdenas E, et al. Hydralazine target: From blood vessels to the epigenome. *J Transl Med*, 2006, 4:10.

65. Baker, J.R., Hedwall, P.R. & Hermsmeyer, K. (1992). Subcellular distribution of hydralazine in rat single vascular smooth muscle cells. *Cell Biol. Inter. Reports*, 16, 1023 ± 1039.

66. Defeo, T.T. & Morgan, K.G. (1989). Calcium-force coupling mechanism during vasodilator-induced relaxation of ferret aorta. *J. Physiol.*, 412, 123 ± 133.

67. Ehrlich, B.E., Kaftan, E., Bezprozvannaya, S. & Bezproz-Vanny, I. (1994). The pharmacology of intracellular Ca²⁺-release channels. *Trends Pharmacol. Sci.*, 15, 145 ± 149

68. Gurney, A.M. & Allam, M. (1995). Inhibition of calcium release from the sarcoplasmic reticulum of rabbit aorta by hydralazine. *Br. J. Pharmacol.*, 114, 238 ± 244.

69. Orallo, F., Gilongo, J., Bardon, B. & Calleja, J.M. (1991). Comparison of the effects of hydralazine and nifedipine on contractions and ⁴⁵Ca influx in rat aorta. *J. Pharm. Pharmacol.*, 43, 356 ± 359.

70. Wei, S., Kasuya, Y., Yanagisawa, M., Kimura, S., Masaki, T. & Goto, K. (1997). Studies on endothelium-dependent vasorelaxation by hydralazine in porcine coronary artery. *Eur. J. Pharmacol.*, 321, 307 ± 314.

71. Yen, M.H., Wu, C.C., Chiou, W.F. & Liao, C.H. (1989). Effects of hydralazine on guanosine cyclic 3', 5'-monophosphate levels in rat aorta. *Proc. Natl. Sci. Counc. B. Repub. China*, 13, 83 ± 88.

72. Azria E, Tsatsaris V, et al, Magnesium sulfate in obstetrics: current data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Oct;33(6 Pt 1):510-7.

73. Harvey, Richard A., et al. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. 190.

74.^ Bourreli, B.; Pinaud, M.; et al. "Additive effects of dihydralazine during enflurane or isoflurane hypotensive anaesthesia for spinal fusion". *Canadian Journal of Anaesthesia* 35 (3): 242–248.

75. Knowles HJ, Tian YM, Mole DR, Harris AL "Novel mechanism of action for hydralazine: induction of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by inhibition of prolyl hydroxylases". *Circ. Res.* 95 (2): 162–9. July 2004.