

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



“CONTROL HIPERTENSIVO EN EL PUERPERIO DE PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA CON EL USO DE NIFEDIPINO DE LIBERACION PROLONGADA VERSUS METILDOPA MÁS HIDRALACINA EN EL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA VALLE CEYLAN.”

HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA VALLE CEYLAN

TESIS

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

PRESENTA:

M.C. JUAN CARLOS RUIZ RODRIGUEZ

DIRECTOR DE TESIS

E. EN G.O. ABELARDO LADRON DE GUEVARA PUERTO

REVISORES DE TESIS

E. EN G.O. MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

E. EN G.O. ARMANDO SANTIAGO DEL ANGEL

M. EN I.C. PALOMA ADRIANA SIL JAIMES

E. EN M.M.F. JORGE ANTONIO LEGUIZAMO MEJIA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014

**CONTROL HIPERTENSIVO EN EL PUERPERIO DE
PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA CON EL USO
DE NIFEDIPINO DE LIBERACION PROLONGADA
VERSUS METILDOPA MÁS HIDRALACINA EN EL
HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA VALLE
CEYLAN.**

INDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Marco Teórico	6
Planteamiento del problema.....	37
Justificación.....	39
Objetivos de estudio.....	41
Metodología.....	42
Plan de análisis.....	44
Descripción de variables.....	45
Implicaciones éticas.....	46
Organización.....	47
Resultados.....	48
Discusión.....	68
Conclusiones.....	70
Recomendaciones.....	71
Bibliografía.....	72
Anexos.....	75

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia es un síndrome idiopático heterogéneo multisistémico que se presenta después de la semana 20 de gestación. En países en vías de desarrollo como México constituye la principal causa de muerte. Los datos disponibles en la literatura médica se han centrado principalmente en la atención prenatal y manejo perinatal de estas pacientes, aunque algunas de ellas pueden desarrollar eclampsia, hemólisis o síndrome de HELLP durante el puerperio.

Objetivo: Analizar la utilidad de nifedipino de liberación prolongada en comparación con la combinación de metildopa más hidralacina en el control de la tensión arterial en pacientes con preeclampsia severa durante el puerperio.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo, observacional, transversal. Se seleccionaron 112 expedientes de pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa, tratadas en el lapso comprendido entre el 1º de Enero de 2013 al 31 de Enero de 2014.

Resultados: En el Grupo de nifedipino de liberación prolongada se incluyeron 47 expedientes (n=47) y en el Grupo de metildopa más hidralacina 35 expedientes (n=35). Se excluyeron 30 expedientes (n=30). Al realizar el análisis estadístico comparativo respecto a la media de disminución de la Tensión Arterial Sistólica, Diastólica y Media entre ambos grupos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.264$, $p=0.628$, $p=0.456$ respectivamente).

Conclusión: El nifedipino de liberación prolongada es útil en el control hipertensivo durante el puerperio de pacientes con preeclampsia severa. Sus ventajas radican en el bajo costo del tratamiento, su fácil administración, su rápida acción antihipertensiva y su efecto sostenido.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is an idiopathic multisystem heterogeneous syndrome that occurs after the 20th week of gestation. In developing countries like Mexico is the leading cause of death. The data available in the literature have focused primarily on prenatal and perinatal management of these patients, although some of them may develop eclampsia, HELLP syndrome or hemolysis during the postpartum period.

Objective: To analyze the usefulness of nifedipine extended release compared with the combination of methyldopa hydralazine in controlling blood pressure in patients with severe preeclampsia during the postpartum period.

Methodology: A retrospective, comparative, observational, cross-sectional study. 112 records of patients diagnosed with severe preeclampsia treated in the period between 1st January 2013 to 31 January 2014 were selected.

Results: 47 cases (n = 47) were included in the Group Nifedipine extended release and Group of methyldopa hydralazine over 35 records (n = 35). Were excluded 30 (n=30). When the comparative statistical analysis regarding the average decrease in Systolic Blood Pressure, Diastolic and Mean between the two groups, no statistically significant difference ($p= 0.264$, $p= 0.628$, $p= 0.456$ respectively) was found.

Conclusion: The extended-release nifedipine is useful in the control postnatally hypertensive patients with severe preeclampsia. Its advantages are the low cost of treatment, ease of administration, rapid and sustained antihypertensive effect.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad y mortalidad materna, especialmente en los países en desarrollo. La hipertensión puede estar presente antes, durante el embarazo o en el puerperio. Durante el puerperio puede estar relacionada con persistencia de la hipertensión gestacional o preeclampsia preexistentes, hipertensión crónica, o podría desarrollarse de novo secundaria a otras causas.

La hipertensión posparto puede representar la persistencia de un trastorno hipertensivo preexistente (independientemente del tipo), o la aparición de un nuevo trastorno después del parto. (1)

EPIDEMIOLOGÍA

La preeclampsia es un síndrome idiopático heterogéneo multisistémico que se presenta después de la semana 20 de gestación, se caracteriza por hipertensión arterial y proteinuria. Constituye una causa importante de morbimortalidad materna y perinatal. Se presentan 50,000 muertes maternas a nivel mundial por este síndrome y en países en vías de desarrollo como México y América Latina y el Caribe constituye la principal causa de muerte siendo responsable de una cuarta parte de las muertes maternas. Es la principal causa de nacimiento pretérmino por indicación médica y cuando se asocia a desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se asocia a elevada morbimortalidad perinatal y secuelas a largo plazo.

Se asocia a daño endotelial y por lo tanto puede presentar manifestaciones prácticamente en todos los aparatos y sistemas, y el feto no es la excepción. Se caracteriza por hipoperfusión tisular generalizada relacionada con una respuesta vascular anormal placentaria que se asocia con un aumento en las resistencias vasculares sistémicas, daño endotelial, cambios metabólicos, consumo

plaquetario, aumento en la respuesta inflamatoria y activación del sistema de coagulación.

Es un síndrome con manifestaciones clínicas y de laboratorio. Los hallazgos clínicos de la preeclampsia se pueden manifestar como síndrome materno (hipertensión y proteinuria con o sin manifestaciones multisistémicas) y/ o síndrome fetal consistente en oligohidramnios, restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y alteraciones de la oxigenación. Además estas manifestaciones se pueden presentar antes de las 37 semanas de gestación, al término del embarazo, en el trabajo de parto o en el puerperio.

A pesar de los avances en la Medicina, la frecuencia de este síndrome no se ha modificado, ocurriendo del 2 al 10% de las gestaciones. La preeclampsia en etapas tardías de la vida se asocia con hipertensión arterial crónica y cardiopatías.

La preeclampsia-eclampsia es una causa principal de morbilidad materna y perinatal a nivel mundial, constituyendo una de las primeras causas de muerte materna en nuestro país. Se ha descrito que la estandarización en el manejo de los servicios de salud y la utilización de guías de práctica clínica se asocian con una reducción en el resultado materno y perinatal adverso en todas las disciplinas y condiciones médicas y las pacientes con preeclampsia severa no son la excepción. Así mismo, parte fundamental del manejo de la preeclampsia severa incluye una evaluación completa de la madre y el feto y la elección del mejor momento del nacimiento, mediante la vía obstétrica más adecuada. La vigilancia y el manejo estandarizado de la preeclampsia se asocian con una disminución del riesgo materno.

La Razón de Mortalidad Materna (RMM) ha ido en aumento y del total de las muertes en el mundo, 40% ocurren en unidades hospitalarias, siendo la preeclampsia-eclampsia la primera causa de muerte, por lo que es fundamental desarrollar e implementar acciones con el propósito de disminuirla.

Existen innumerables investigaciones sobre los trastornos hipertensivos del embarazo, en las cuales cada grupo de investigadores genera a un acelerado ritmo en diversas partes del mundo, esto se justifica y así lo amerita el elevado índice de morbilimortalidad maternofetal de las gestantes que cursan con dichos trastornos hipertensivos en cualquiera de sus variantes.

Partiendo del hecho de que la fisiopatología de la Hipertensión Arterial Inducida por el embarazo se basa en una etiología hasta ahora sólo basada en teorías, la meta de las investigaciones es tratar de crear los manejos tanto preventivos como curativos más adecuados que beneficien cada día más la salud tanto materna como fetal.(2)

Principales causas de mortalidad materna en México, 2005-2007. ¹			
Causas	2005	2006	2007
Total	1,242	1,166	1,097
Aborto	93	94	81
Enfermedad hipertensiva del embarazo	322	344	278
Hemorragia del embarazo, parto y puerperio	304	257	267
Otras complicaciones principalmente del embarazo y parto	181	148	143
Sepsis y otras infecciones puerperales	30	28	28
Complicaciones venosas en el embarazo, parto y puerperio	16	10	9
Otras complicaciones principalmente puerperales	61	49	49
Muerte obstétrica de causa no especificada	5	6	0
Causas Obstétricas indirectas	230	230	242
1 Se excluyen muertes maternas tardías o por secuelas (O96-O97) y por coriocarcinoma (C58X)			
Fuente: INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Bases de datos de defunciones. (2005-2007)			

DEFINICIÓN

Enfermedad hipertensiva en el embarazo:

Bajo esta expresión se agrupan a una gama de enfermedades o procesos que tienen en común la existencia del signo de la hipertensión (TA igual o mayor de 140/90 mmHg) durante el embarazo.

CLASIFICACIÓN

A través de los años se han publicado diferentes clasificaciones para la enfermedad hipertensiva en el embarazo. Sin embargo hoy en día existe un consenso a partir de la publicación del National High Blood Pressure Education Program Working Group Report (NHBPEP) del año 2000. En este documento de definieron las siguientes categorías:

1. Preeclampsia – eclampsia.
2. Hipertensión gestacional.
3. Hipertensión crónica primaria o secundaria nueva o preexistente en el embarazo.
4. Hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreagregada.

Preeclampsia

Síndrome multisistémico de severidad variable, específico del embarazo, caracterizado por una reducción de la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación. Se presenta después de la semana 20 de la gestación, durante el parto o en las seis semanas después de éste. El cuadro clínico se caracteriza por hipertensión arterial $\geq 140/90$ mmHg acompañada de proteinuria significativa. Sólo se han identificado casos de

preeclampsia con menos de 20 semanas en mujeres con enfermedad molar o hidrops fetal. El síndrome de preeclampsia se divide en dos categorías (la terminología que se presenta es la autorizada en México por la Secretaría de Salud y el NHBPEP). (3)

1. La preeclampsia leve incluye elevación de novo de la presión arterial mayor o igual a 140/90mmHg, en dos tomas con diferencia de 6 horas, en un lapso no mayor a 7 días, proteinuria significativa (mayor o igual a 300mg en orina de 24 horas, que se correlaciona con una “+” en la tira reactiva), sin evidencia de infección urinaria.

2. La preeclampsia severa se diagnóstica como hipertensión arterial mayor o igual de 160/110 mmHg, en dos tomas separadas por un intervalo de 15 minutos. Uno o más de los siguientes criterios establece diagnóstico de preeclampsia severa:
 - Proteinuria de 2 gr o más en orina de 24 horas,
 - Creatinina sérica mayor de 1.2 mg/dl,
 - Dolor epigástrico y hepatalgia,
 - Disminución de la cuenta plaquetaria menor o igual a 100,000/mm³.
 - Elevación de enzimas hepáticas (incremento de DHL> 600 UI, elevación al doble de AST y ALT)
 - Trastornos visuales o cefalea.

En el año 2002 el colegio americano de obstetricia y ginecología (ACOG) aceptó las definiciones publicadas por el National High Blood Pressure Education Program Working Group Report (NHBPEP), aunque modificó los criterios de gravedad en la preeclampsia. Hasta el momento no se han publicado resultados de la conveniencia de unos u otros criterios pero lejos de excluirse, se complementan. Los criterios complementarios son los siguientes:

- Oliguria menor a 500 ml en 24 horas.
- Edema agudo pulmonar.
- Restricción de crecimiento intrauterino.

En el año 2013 el ACOG retiró a la proteinuria como criterio diagnóstico esencial para preeclampsia. La proteinuria masiva y la restricción del crecimiento intrauterino, también han sido retiradas como criterios de severidad. (4)

Eclampsia

Se define como la aparición de convulsiones inexplicables en pacientes con preeclampsia. Se restringe este diagnóstico a las personas que presentan alguna forma de crisis convulsiva sólo explicada por preeclampsia.

Hipertensión Gestacional:

Presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 90mmHg en una mujer previamente normotensa, después de la semana 20 de gestación. En dos tomas separadas por un intervalo de 4 o 6 horas entre una y otra, con ausencia de proteinuria.

La hipertensión gestacional parece ser un estado anterior al desarrollo de preeclampsia, por lo que estas pacientes deben vigilarse por el riesgo de evolucionar a las formas severas de la preeclampsia (46% pueden evolucionar a preeclampsia). La frecuencia de hipertensión gestacional es de 6 a 17% en las pacientes nulíparas y 2 a 4% en las multíparas.

Hipertensión arterial crónica

Se define como la hipertensión preexistente, o que se diagnostica antes de las 20 semanas de gestación. También se establece el diagnóstico en las pacientes con preeclampsia que persisten con hipertensión luego de 12 semanas de puerperio. La frecuencia de la hipertensión crónica es de 1 a 5% del total de embarazos y de éstas más de 95% representa hipertensión esencial y sólo 2% hipertensión secundaria. La principal causa de hipertensión crónica secundaria es la enfermedad renal.

Hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobre agregada:

Se define como la presencia del síndrome de preeclampsia en pacientes con hipertensión crónica conocida o diagnosticada antes de la semana 20 del embarazo.

1. Es criterio de preeclampsia sobre agregada que las mujeres con hipertensión crónica sin proteinuria (antes de la semana 20 del embarazo) desarrollen proteinuria significativa de novo luego de la semana 20 del embarazo.

2. Es criterio de preeclampsia el caso de las pacientes con antecedentes de hipertensión y proteinuria (demostrada antes de la semana 20 del embarazo) y uno o más de lo siguientes criterios:
 - Incremento de la proteinuria basal.
 - Elevación notoria de la presión arterial en personas que antes se hallaban bajo control.
 - Presencia de trombocitopenia o anemia microangiopática con o sin elevación de la deshidrogenasa láctica.
 - Aumento de la actividad de las transaminasas hepáticas. (5)

ETIOLOGÍA

Sabemos que una serie de alteraciones patológicas placentarias caracterizadas por una pobre invasión trofoblástica, conducen a daño endotelial con repercusión tanto local como sistémica. En la actualidad cuatro hipótesis continúan en debate y son objeto de intensa investigación:

1. Mala adaptación inmune.
2. Estrés oxidativo.
3. Isquemia placentaria.
4. Susceptibilidad genética.

Mala adaptación inmune.

Incapacidad intrínseca para tolerar inmunológicamente el embarazo. La unidad fetoplacentaria contiene antígenos paternos, que ante una mala adaptación inmune se ocasionaría una respuesta anormal. Teóricamente, células inmunes deciduales liberan mediadores inflamatorios (elastasa, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1) que actúan directamente sobre las células endoteliales. Existe evidencia de presencia de complejos inmunes séricos, depósitos de complejos inmunes en órgano blanco en preeclampsia, activación de complemento, etc. Es el punto de partida a partir del cual se postula esta teoría.

Estrés oxidativo.

En la preeclampsia existe un aumento evidente en la peroxidación lipídica. El estrés oxidativo se encuentra incrementado en la preeclampsia. La producción placentaria de factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa), interleucina 1 e interleucina 6 está ligada a peroxidación lipídica, lo que tiene como consecuencia la activación de neutrófilos y activación endotelial. La sobreproducción de FNT alfa podría estar sujeta a una pobre invasión trofoblástica. También existe un potencial

antioxidante deteriorado (vitamina E, carotenos totales, zinc) que puede prolongarse después del embarazo. La alteración en el balance de los sistemas antioxidantes y los radicales libres conduce a una correlación negativa entre ambos, lo que demuestra la participación directa del estrés oxidativo en la génesis de la preeclampsia.

Isquemia placentaria.

La teoría de isquemia placentaria sostiene que la falla para lograr una adecuada perfusión placentaria en respuesta a las demandas incrementadas progresivamente en el embarazo es ocasionada por un defecto intrínseco de la modificación de las arterias espirales. Se ha demostrado que la preeclampsia sólo sucede en presencia de la placenta, incluso en los casos en los que no existe feto, como ocurre en los embarazos molares.

La placenta se desarrolla a partir de células fetales que en conjunto se conocen como trofoblasto y éste se diferencia en dos tipos: citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto. Este último es el causante de la invasión de la decidua y en particular de las arterias espirales uterinas. Se han descrito dos oleadas de la invasión del trofoblasto, una al inicio de la semana seis y hasta la semana 12 del embarazo y otra alrededor de las semanas 14 a 16. La invasión del trofoblasto hacia las arterias espirales incluye la sustitución de la pared vascular; la penetración del trofoblasto ocurre hasta la sustitución completa de la capa fibromuscular, que en condiciones normales pierde su inervación nerviosa gracias a ello. Durante el tercer trimestre tiene lugar la distensión de los vasos, que se encuentran tortuosos y dilatados, y se abren hacia el espacio intervelloso; de esa manera, se reconocen vasos con gran capacitancia y poca resistencia que pueden alcanzar hasta un diámetro mayor de cuatro a seis veces su diámetro inicial.

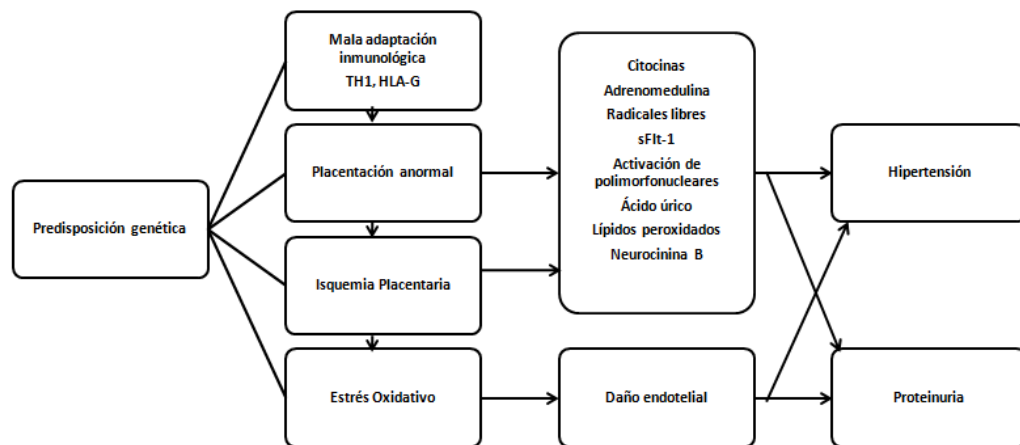
En la preeclampsia, la invasión del trofoblasto y la remodelación vascular, sobre todo durante la segunda oleada, son deficientes y las arterias espirales sólo

alcanzan 40% del diámetro observado en el embarazo normal, además de que la inadecuada invasión del trofoblasto permite la conservación de las terminaciones nerviosas en las arteriolas. Las consecuencias fisiológicas de este proceso son el incremento de las resistencias vasculares uteroplacentarias, isquemia por una escasa perfusión y la generación de una gran cantidad de mediadores séricos que posibilitan el desarrollo de la preeclampsia.

Teoría genética.

La tendencia familiar de la preeclampsia ya ha sido demostrada. La incidencia de preeclampsia en hijas de mujeres que tuvieron preeclampsia es de 26%. Las mujeres con preeclampsia tienen 2.3 veces más probabilidades de tener una hermana que tuvo preeclampsia, aquellas que tienen hipertensión gestacional tienen una probabilidad 1.6 veces mayor de tener una hermana con hipertensión gestacional, resultados que persisten después de controlar variables importantes como edad, raza, tabaquismo, estatus socioeconómico e índice de masa corporal. Se ha postulado la presencia de un gen que predispone a preeclampsia, el desarrollo de preeclampsia heredado con un patrón recesivo o dominante con penetrancia incompleta, herencia multifactorial.

Figura 1. Integración de las teorías etiológicas en preeclampsia.



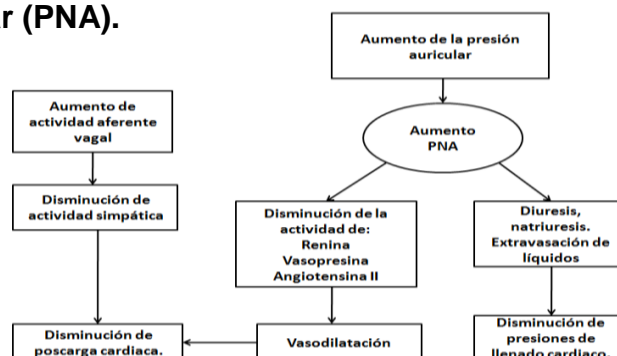
Fuente. Pacheco JA, et.al. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Embarazo. 1ª ed. Prado, México 2009.

Regulación de la presión arterial durante el embarazo.

Las modificaciones hemodinámicas observadas en el embarazo como la reducción de la presión arterial, a pesar de un incremento del gasto cardíaco, puede explicarse por una disminución de las resistencias vasculares periféricas. Estos cambios hemodinámicos ocurren rápidamente del primero al segundo trimestres del embarazo, para mantenerse en una meseta en el tercero. La reducción de las resistencias vasculares sistémicas se debe a una falta de respuesta vascular a la angiotensina II, la noradrenalina y una mayor producción del óxido nítrico endotelial y prostaciclina. La caída de las resistencias periféricas genera el estímulo de los barorreceptores y la respuesta simpática, que en consecuencia aumenta la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la fuerza de contracción cardíaca.

Con posterioridad aumenta la secreción de esteroides de la corteza suprarrenal, como la aldosterona y el cortisol, y se incrementa la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona y arginina vasopresina, que en conjunto aceleran la retención de sodio y agua. Estos cambios fisiológicos elevan el contenido de agua corporal total en el embarazo que llega hasta 7 a 8 L para el embarazo de término. Otro efecto observado en el embarazo normal es una respuesta inadecuada auricular que inhibe la liberación de péptido natriurético auricular. (6)

Figura 2. Representación de la regulación de la presión arterial por el péptido natriurético auricular (PNA).



Fuente. Pacheco JA, et.al. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Embarazo. 1ª ed. Prado, México 2009.

FACTORES DE RIESGO

Aunque toda mujer embarazada es susceptible de desarrollar preeclampsia, se han identificado varias características (factores de riesgo) que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad.

Se ha observado que en las mujeres sin factores de riesgo la preeclampsia se presenta en 3 a 6% de los casos, mientras que en pacientes con hipertensión arterial crónica la preeclampsia se presenta en 10 a 30% de los casos. El riesgo se incrementa notablemente cuando coexiste más de un factor de riesgo.

Los factores de riesgo que proporcionan mayor probabilidad para el desarrollo de preeclampsia son:

- **Gestación múltiple.** En gestación gemelar se triplica el riesgo, e incluso, este riesgo aumenta aún más si la gestación es triple.
- **Edad materna.** Las gestantes con una edad igual o superior a los 35 años presentan el doble de riesgo de desarrollar preeclampsia independientemente de su paridad. El riesgo se incrementa en un 30% por cada año adicional después de los 40 años. Edad materna menor a 20 años es un factor de riesgo de mayor probabilidad para el desarrollo de la enfermedad.
- **Paridad.** La nuliparidad triplica el riesgo de preeclampsia.
- **Raza.** La incidencia es más elevada en afroamericanas a hispanas.
- **Preeclampsia previa.** Las gestantes en cuyo primer embarazo desarrollaron preeclampsia tienen una posibilidad siete veces superior de padecerla en un segundo embarazo.
- **Historia familiar de preeclampsia.** La existencia de antecedentes en la madre de la gestante triplica el riesgo.

- **Período intergenésico.** La probabilidad de preeclampsia aumenta conforme lo hace el intervalo de tiempo entre gestaciones. Cuando este intervalo es de diez años, el riesgo se iguala a una paciente nulípara.
- **Índice de masa corporal (IMC).** Si el IMC es igual o mayor a 35, se duplica el riesgo mientras que este se encuentra significativamente reducido si el IMC está por debajo de 20.

Condición médica subyacente:

- **Diabetes Mellitus preexistente.** La existencia de diabetes pregestacional cuadruplica el riesgo de preeclampsia.
- **Hipertensión crónica preexistente.** La existencia de una hipertensión pregestacional aumenta la posibilidad de desarrollar preeclampsia y, si esta se presenta, tiene mayores tasas de morbilidad perinatal, neonatos pequeños para la edad gestacional y parto prematuro antes de la semana 32 de la gestación, que aquellas pacientes sin preeclampsia sobreagregada.
- **Enfermedad renal.** La prevalencia de enfermedad renal es superior en las mujeres que desarrollan preeclampsia que en aquellas que no lo hacen.
- **Enfermedad autoinmune.** Las gestantes con una enfermedad autoinmune tienen mayor posibilidad de desarrollar preeclampsia.
- **Síndrome antifosfolípido.** La presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico o ambos, aumenta el riesgo de preeclampsia. (7)

FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones hemodinámicas en pacientes con preeclampsia muestran un incremento significativo de las resistencias vasculares sistémicas y un gasto cardiaco bajo en la mayoría de los estudios, aunque existe una gran diversidad en estos patrones debido al momento clínico en que se encuentra la persona.

En la fase preclínica de las pacientes que luego desarrollan preeclampsia se observa un elevado gasto cardiaco y bajas resistencias vasculares sistémicas, lo que sugiere un aumento del volumen circulante; luego, al progresar la enfermedad se advierte una mayor actividad simpática y una lenta elevación de la presión arterial. A medida que pasa el tiempo decrece la producción de óxido nítrico, se altera la vía vasodilatadora de la caliceína y disminuye la síntesis de prostaciclina, entre otros vasoconstrictores que se incrementan.

En la fase clínica de la preeclampsia (en presencia de hipertensión y proteinuria) existe un patrón hemodinámico caracterizado por un estado de altas resistencias vasculares sistémicas y bajo gasto cardiaco; aparece primero hipertensión reactiva y luego sostenida y se desarrolla el síndrome de fuga capilar, además de glomeruloendoteliosis y proteinuria. La proteinuria y el síndrome de fuga capilar que surgen de manera tardía, así como el incremento del volumen circulante con alto gasto cardiaco en la fase preclínica, probablemente acentúan la diuresis en las etapas iniciales y estos factores reducen en consecuencia el volumen plasmático y el gasto cardiaco, además de las presiones de llenado ventricular. El incremento de las resistencias vasculares sistémicas es secundario a la disminución del gasto cardiaco y un efecto vasoconstrictor continuo de mediadores endoteliales y sistémicos.

El efecto al inicio de la fase latente o preclínica puede ser la causa del daño endotelial posterior; algunos autores sugieren que esto induce una dilatación arteriolar compensatoria y de esta manera se deja al descubierto el endotelio

arteriolar y capilar y, conforme se eleva la presión arterial al progresar la preeclampsia, el endotelio queda expuesto a la lesión por presión. Esto y los mediadores de lesión endotelial producidos en la placenta y el endotelio local y sistémico provocan una deficiencia grave de la regulación de la tensión arterial hasta que al final ocurre vasoconstricción e hipertensión notorias.

Afección renal y hepática por preeclampsia

La alteración de la función renal en la preeclampsia representa la segunda condición necesaria para su diagnóstico. Se correlaciona además con el grado de intensidad y es uno de los principales órganos de choque en los pacientes con alta morbilidad y mortalidad en la preeclampsia.

En la mujer no embarazada la excreción diaria de proteínas puede ser de 150 mg/día. El riñón de la paciente embarazada acentúa la filtración de proteínas y reduce la resorción tubular, en particular luego de las 20 semanas y por esta razón se ha aceptado que el límite normal en el embarazo de excreción de proteínas es de 300 mg/24 horas proteínas totales y de 20 mg/24 horas para la excreción de albúmina.

La glomeruloendoteliosis observada en la preeclampsia se caracteriza por vacuolización del endotelio glomerular, con hipertrofia de los organelos citoplasmáticos. El grado de lesión glomerular en la preeclampsia se correlaciona con el grado de proteinuria; la resolución de estos cambios inicia a las 48 horas luego de la resolución del embarazo y se completa en general en cuatro a seis semanas del puerperio. Esta lesión sólo ocurre en 55% de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia y por tanto no es patognomónica de la enfermedad.

Aunque la afección hepática en las pacientes con preeclampsia es menos frecuente, existe evidencia de afección subclínica hasta en 70% de los casos. Las pacientes con preeclampsia y afección hepática tienen alto riesgo de hematoma y

rotura hepática. En la práctica clínica es común reconocer la acumulación de líquido de ascitis, congestión hepática y puntilleo hemorrágico al observar la glándula durante la cesárea. Se describen zonas de infarto en el espacio porta del lobulillo hepático con hemorragia y protrusión de hepatocitos hacia el interior de los sinusoides. Otros estudios han identificado diferentes grados de infiltración grasa microvesicular; además en todos los casos de mujeres con preeclampsia o eclampsia se identifican depósitos de fibrina subendotelial, hemorragia e infartos mezclados con infiltración grasa.

El mecanismo preciso de los infartos en el hígado de la paciente con preeclampsia no se conoce con exactitud, pero sí se sabe que mientras más tiempo transcurra entre el inicio de la preeclampsia y la resolución del embarazo mayor riesgo existe de afección hepática.

Durante el puerperio existen diferentes cambios adaptativos. La presión arterial se eleva progresivamente durante los primeros cinco días del puerperio, alcanzando un máximo en los días 3 a 6 del posparto. Se cree que este patrón de la presión sanguínea es resultado de la movilización al espacio intravascular, de los seis a ocho litros de agua corporal total y los 950 mEq de sodio corporal total acumulados durante el embarazo. La excreción urinaria de sodio (es decir, la natriuresis) se ha observado en el día tres a cinco después del parto, y se ha postulado que esto puede resultar de un aumento en el péptido natriurético auricular. Este péptido tiene un papel en la natriuresis y la inhibición de la aldosterona, angiotensina II y vasopresina y se ha observado su aumento durante la primera semana después del parto.

COMPLICACIONES AGUDAS DE LA PREECLAMPSIA – ECLAMPSIA.

La presencia de preeclampsia severa ya incluye por definición la afección de otros órganos y sistemas. La complicación más frecuente es la insuficiencia renal; casi sin excepción todos los casos de preeclampsia severa tienen afección renal,

aunque la alteración más frecuente es la hiperazoemia prerrenal (80 a 90% de los casos) con oliguria que responde a la administración de volumen o dopamina a dosis dopa; hasta 20.9% puede desarrollar necrosis tubular aguda y hoy día menos de 2% de los casos evoluciona a la necrosis cortical. La mortalidad informada por necrosis tubular aguda en la preeclampsia es de 10% y casi la mitad de estas pacientes requiere tratamiento con diálisis.

La coagulación intravascular diseminada es una complicación poco frecuente en mujeres con preeclampsia. En el embarazo puede existir un sobrediagnóstico de este estado debido a que tanto la preeclampsia como el síndrome de HELLP cursan con trombocitopenia, fibrinólisis y consumo de fibrinógeno.

Las emergencias hipertensivas en la preeclampsia y eclampsia ocurren en 1 a 15% de todos los casos y se manifiestan por visión borrosa, cefalea y otros datos de encefalopatía hipertensiva. La hipertensión sistólica grave es la primera causa de hemorragia parenquimatosa cerebral, que es la principal causa de muerte materna, por lo que su tratamiento antes, durante y después de la interrupción del embarazo es prioritario.

El edema y la congestión hepática con elevación de transaminasas es una complicación frecuente en la preeclampsia severa. La necrosis de los espacios porta y la hemorragia por la adición de estas lesiones son el origen de la elevación de las transaminasas hepáticas. Casi 20% de las muertes por preeclampsia – eclampsia se debe al daño hepático y éste es significativamente más frecuente en pacientes con síndrome de HELLP.

En mujeres con eclampsia, la frecuencia de complicaciones es la siguiente: 10% sufre desprendimiento de placenta normoinserta con hemorragia secundaria, 11% se vincula con síndrome de HELLP, 6% desarrolla coagulación intravascular diseminada, 6% muestra alguna forma de déficit neurológico de origen diverso, 4%

evoluciona a necrosis tubular aguda y 10% padece alguna forma de edema agudo pulmonar y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto.

Casi 1% de las pacientes con preeclampsia – eclampsia muere a pesar del tratamiento debido a la concurrencia de complicaciones; éstas aparecen, primero, por la respuesta idiosincrásica de cada paciente a la preeclampsia y vínculo con el daño de órganos afectados y, segundo, por el grado de hipertensión y las complicaciones relacionadas con la resolución del embarazo. (8)

TRATAMIENTO

La interrupción del embarazo es la única medida terapéutica eficaz para la preeclampsia-eclampsia, por lo que debe ser lo más eficaz y oportuna posible. En consecuencia hay que evaluar el estado hemodinámico y la corrección del déficit de agua. (9)

Las pacientes con preeclampsia tienen aumento del agua corporal total y cursan con un acentuado déficit de agua en el espacio intravascular. Se ha demostrado que las pacientes que al final desarrollan preeclampsia no presentan la hemodilución característica del embarazo normal. La corrección de dicho déficit de volumen mejora el estado sistémico de las pacientes y las prepara para el traumatismo que supone la interrupción del embarazo. Por lo tanto su corrección es una de las medidas primarias en el primer contacto.

El control de los líquidos incluye dos aspectos:

1. Administración de los requerimientos diarios de líquidos y electrolitos, ya que se espera un ayuno de cuando menos 24 horas desde su ingreso al hospital y hasta el puerperio. Las soluciones cristaloides son las indicadas para el aporte diario de líquidos y pueden suministrarse a razón de 30 a 50 mL/kg de peso ideal por día. Las soluciones de mantenimiento son las que

contienen sodio como soluto osmóticamente activo; estas preparaciones tienen una distribución semejante a la del plasma (25% del volumen infundido en el espacio intravascular y 75% en el extravascular). No se ha demostrado aún que la hipertensión de la preeclampsia sea sensible a la sal. Las soluciones glucosadas han caído en desuso, ya que producen agua libre al metabolizarse la glucosa en el espacio intravascular y pueden incrementar el edema cerebral en personas con hemorragia parenquimatosa cerebral o las pacientes que tienen alteración de la barrera hematoencefálica, además de que pueden acentuar la acidosis cerebral.

2. La corrección del déficit de volumen intravascular puede realizarse con cristaloides o colides. El déficit calculado varía de 1000 a 2000 mL, de tal manera que este volumen debe administrarse de manera gradual antes de la resolución del embarazo y siempre que no exista contraindicación para infundir estos volúmenes, como ocurre en presencia de edema agudo pulmonar, edema cerebral e insuficiencia renal aguda con oligoanuria. En estos casos está completamente indicado prevenir el desarrollo de edema agudo pulmonar por medio de cateterismo de la arteria pulmonar u otro método de monitoreo hemodinámico.

Tratamiento de la hipertensión.

El agente específico utilizado para el tratamiento de la preeclampsia es dependiente de un número de factores, incluyendo gravedad de los síntomas, la madre o compromiso fetal, la progresión a la eclampsia y el período de gestación. Además, se debe prestar especial atención en el potencial teratogénico y seguridad de la lactancia de los agentes utilizados para estas condiciones.

El tratamiento de la hipertensión tiene como objetivo controlar la presión arterial para disminuir los riesgos de hemorragia parenquimatosa cerebral, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y eclampsia. (10)

Tiene dos modalidades: a) la terapéutica de la crisis hipertensiva y b) el tratamiento antihipertensivo de sostén.

Tratamiento de la crisis hipertensiva. El control debe realizarse con una reducción controlada de la tensión arterial; la elección del antihipertensivo debe considerar aquellos que permitan un descenso gradual y el control de la presión arterial, sin inducir efectos deletéreos maternos y fetales.

Es útil la clasificación de emergencia y urgencia hipertensiva en las pacientes con preeclampsia severa y eclampsia.

La urgencia hipertensiva se define como la elevación intensa de la presión arterial sin evidencia de daño a órgano blanco y la emergencia hipertensiva como el incremento de la presión arterial pero con evidencia de daño a órgano blanco. La existencia de emergencia hipertensiva obliga a instituir terapéutica inmediata de la presión arterial, aunque esta reducción debe ser gradual y controlada y los antihipertensivos ideales son los medicamentos intravenosos. (11)

La circulación cerebral se autoregula mediante mecanismos intrínsecos que la mantienen durante los cambios de la presión arterial o intracraneal; esta autorregulación es una función de arterias y arteriolas e intervienen mecanismos miogénicos, metabólicos y endoteliales. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) varía directamente con la presión de perfusión cerebral e inversamente con la resistencia cerebrovascular (RCV) y se determina con la siguiente ecuación:

$$FSC = (PAM - PPC) / RCV$$

$$PPC = PAM - PIC$$

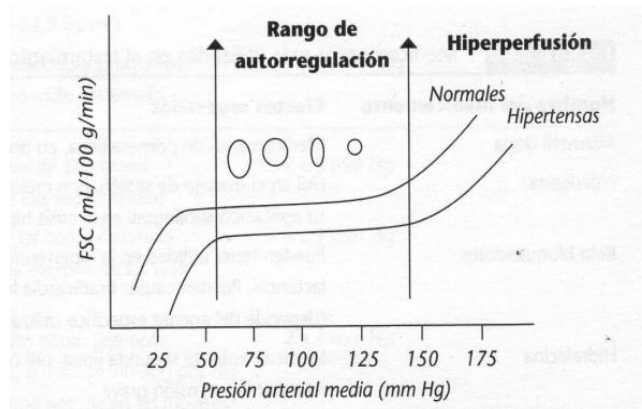
Donde PPC es la presión de perfusión cerebral y PIC la presión intracraneal.

La presión arterial media (PAM) se determina mediante la siguiente ecuación:

$$PAM = (PS) + (PD \times 2) / 3$$

Dentro de límites de presión arterial media (PAM) de 50 a 150 mm Hg la resistencia cerebrovascular se incrementa conforme se eleva la presión arterial para mantener un flujo sanguíneo cerebral constante.

Figura 3. Mecanismo de autoregulación cerebral.



Fuente. Pacheco JA, et.al. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Embarazo. 1ª ed. Prado, México 2009.

En la zona de autoregulación, los círculos superiores muestran la vasoconstricción y por lo tanto el incremento de las resistencias cerebrovasculares a medida que se incrementa la PAM. Sin embargo, llega un momento en que el aumento del FSC es directamente proporcional al incremento de la PAM en presencia de hiperperfusión. La gráfica también muestra que las pacientes con hipertensión crónica requieren mayores valores de la PAM para mantener el flujo sanguíneo cerebral.

Por otro lado, una caída brusca de la presión arterial media por un tratamiento excesivo de la hipertensión puede llevarse al extremo izquierdo de la curva con hipoperfusión cerebral, bajo flujo sanguíneo cerebral, con daño neurológico potencial. (6)

Uso de Antihipertensivos:

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es prevenir las complicaciones cardiovasculares de la hipertensión arterial, tales como la hemorragia intracraneal y el fallo ventricular izquierdo. Además algunos investigadores creen que el tratamiento antihipertensivo puede evitar el vasoespasmo arterial selectivo del cerebro que genera las crisis eclámpicas. Son útiles en el tratamiento durante el control prenatal, preparto, intraparto y puerperio.

Los antihipertensivos orales se usan si la presión arterial diastólica es igual o mayor a 100 mmHg. Los antihipertensivos por vía parenteral se utilizan cuando la presión arterial es mayor o igual a 160/110 mmHg y ante la falta de respuesta al tratamiento oral. En aquellas pacientes que presentan presión arterial diastólica mayor o igual a 110 mmHg se usarán drogas antihipertensivas hasta lograr una presión arterial diastólica de 90 mmHg. Si se logra un buen control de las cifras tensionales y se demuestra indemnidad de la unidad fetoplacentaria, no debe interrumpirse el embarazo.

Las drogas antihipertensivas utilizadas son:

Hidralacina.

Vasodilatador directo de la vasculatura arteriolar; por muchos años se ha considerado el medicamento de primera línea para el tratamiento de la crisis hipertensiva en la preeclampsia severa y la eclampsia. Es útil al combinarla con alfa metil dopa en el tratamiento ambulatorio de la hipertensión crónica como un medicamento de segunda línea. En el tratamiento agudo de la hipertensión puede suministrarse en bolos intravenosos de 5 mg, aunque diversos estudios han demostrado que esa práctica se vincula con períodos de hipotensión grave materna, que en muchos casos documentados ha precipitado la cesárea y generado puntuaciones bajas de la escala de Apgar en los productos. Tiene la

desventaja de ocasionar taquicardia refleja materna que puede ser intensa, además de que induce hipotensión súbita e incontrolable en muchos de los casos. Se puede utilizar en infusión continua de 20 mg en 100 mL de solución fisiológica por 60 a 120 minutos o dosis respuesta.

Casi todos los efectos de la hidralazina se confinan al aparato cardiovascular. El decremento de la presión arterial después de proporcionar hidralacina se vincula con disminución selectiva de la resistencia vascular en las circulaciones coronaria, cerebral y renal, con efecto más pequeño en piel y músculos. Debido a dilatación preferencial de las arteriolas sobre las venas, se observa con cierta frecuencia el problema de hipotensión postural; la hidralazina disminuye la presión arterial por igual en las posiciones supina y erecta.

La semivida de la hidralazina es de 1 h y la depuración general del fármaco es de alrededor de 50 ml/kg/minuto. La concentración plasmática máxima de hidralazina y el efecto hipotensor máximo de esta última ocurren en el transcurso de 30 a 120 min luego de la ingestión. Aun cuando la semivida en el plasma es de alrededor de una hora, el efecto hipotensor de la hidralazina puede durar hasta 12 h. No hay una explicación clara para esta discrepancia.

Labetalol.

Es un bloqueante adrenérgico mixto alfa y beta. Resulta eficaz para el tratamiento de la hipertensión grave y puede administrarse mediante infusión intravenosa (se empieza con 20 mg durante dos minutos, luego 20-40 mg cada 10 minutos) o continua (2 mg/min). El efecto máximo se alcanza a los 5 minutos.

Actúa disminuyendo la resistencia vascular periférica sin disminuir el gasto cardíaco. El labetalol está sustituyendo a la hidralacina para reducir rápidamente la tensión arterial en la preeclampsia dado que no produce hipotensión grave, cefalea, ni taquicardia y no tiene efectos sobre la circulación útero placentaria. A

largo plazo se pueden utilizar dosis por vía oral iniciando con 100 mg dos veces al día, hasta 200-400 mg.

Puede utilizarse en infusión continua a dosis de 1 mg/kg o un bolo inicial de 20 mg que puede incrementarse a 40 u 80 mg hasta una dosis total de 300 mg.

Nitroprusiato de sodio.

Aunque el nitroprusiato de sodio se ha conocido desde 1850, y en 1929 se describió su efecto hipotensor en seres humanos, no fue sino hasta mediados del decenio de 1950 que se demostró su seguridad y utilidad en el control a corto plazo de hipertensión grave.

El nitroprusiato es un nitrovasodilatador que actúa liberando óxido nítrico (NO). Origina vasodilatación, y simula la producción de NO por células endoteliales vasculares. Es un vasodilatador no selectivo y el fármaco afecta poco la distribución regional del flujo sanguíneo. En general, se conservan el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular y aumenta la actividad de renina plasmática. La administración de nitroprusiato de sodio por lo general sólo causa incremento moderado de la frecuencia cardíaca y reducción general de la demanda miocárdica de oxígeno.

Es una molécula inestable que se descompone en condiciones fuertemente alcalinas y cuando queda expuesto a la luz; para que sea eficaz, debe aplicarse por vía intravenosa lenta continua. El inicio de acción ocurre en el transcurso de 30 segundos; el efecto hipotensor máximo aparece antes de 2 min y, cuando se suspende la administración, el efecto desaparece antes de 3 minutos. El metabolismo del nitroprusiato en el músculo liso se inicia por su reducción, que va seguida por liberación de cianuro y después de óxido nítrico.

Los efectos adversos a corto plazo del nitroprusiato se deben a vasodilatación excesiva, con hipotensión y las consecuencias de la misma. En la mayoría de los enfermos, la vigilancia constante de la presión arterial y el uso de una bomba para administración con tasa variable continua evitarán una respuesta hemodinámica excesiva. Con menor frecuencia, la toxicidad depende de la conversión del nitroprusiato en cianuro y tiocianato. El riesgo de toxicidad por tiocianato aumenta cuando el nitroprusiato de sodio se administra durante más de 24 a 48 h, en particular si hay alteraciones de la función renal. Los signos y síntomas de la toxicidad por tiocianato incluyen anorexia, náusea, fatiga, desorientación y psicosis tóxica. Es necesario vigilar la concentración plasmática de tiocianato durante administración prolongada de nitroprusiato, y no se permitirá que exceda 0.1 mg/ml.

Se utiliza de manera primaria para tratar urgencias hipertensivas, pero es posible recurrir a este medicamento en muchas situaciones en las cuales se desea reducción cardíaca de la precarga, la poscarga, o de ambas. El nitroprusiato de sodio está disponible en frascos ampola que contienen 50 mg. El contenido del frasco debe disolverse en 2 a 3 ml de dextrosa al 5%. La adición de esta solución a 250 a 1 000 ml de dextrosa al 5% en agua produce una concentración de 50 a 200 µg/ml. Dado que el compuesto se descompone si se expone a la luz, sólo han de utilizarse soluciones frescas y es necesario cubrir el frasco con una envoltura opaca. El medicamento se administra por vía intravenosa continua controlada y se requiere vigilancia constante. El National High Blood Pressure Education Program Working Group ha aceptado el fármaco para el tratamiento de la emergencia hipertensiva con un límite de seguridad en su utilización de cuatro horas antes de la resolución del embarazo en casos de preeclampsia severa, eclampsia o hipertensión crónica. Se ha documentado la utilización con un tiempo de uso previo a la resolución del embarazo de dos a tres horas y dosis menores de 0.8 mcg/kg/min con buenos resultados y lejos de la dosis tóxica.

Antagonistas de los canales de calcio.

Constituyen un importante grupo de fármacos en la terapéutica de hipertensión. El grupo mayor, que incluye amlodipina, felodipina, isradipina y nifedipina se denomina dihidropiridinas. El diltiazem, aunado al verapamilo, es la otra no dihidropiridina disponible clínicamente. Como hecho interesante, por razones que aún no se comprenden bien, estas diferentes estructuras originan variaciones en los sitios y formas de acción en la entrada de calcio.

El flujo intracelular de calcio es una vía común final para una gama de respuestas celulares a una amplia variedad de estímulos. Tomando en cuenta que la base molecular de los canales del calcio es muy heterogénea, aunado a la heterogeneidad química de los bloqueadores del canal de calcio disponibles, las similitudes farmacológicas de las dihidropiridinas disponibles en la actualidad pueden encubrir diferencias en la acción que podrían ser importantes en términos de eficacia o efectos adversos. Su uso en la hipertensión se basa en que se comprobó que esta afección suele ser resultado de un aumento de la resistencia vascular periférica.

Debido a que la contracción del músculo liso vascular depende de la concentración intracelular libre de calcio, la inhibición del movimiento transmembrana de calcio por los canales sensibles a voltaje puede disminuir la cantidad total que llega a sitios intracelulares.

La activación de la cinasa de cadena ligera de la miosina dependiente de Calcio - calmodulina fosforila las cadenas ligeras de la miosina, incrementa la actividad de trifosfatasa de adenosina (AT Pasa) de actina - miosina y causa contracción. De hecho, todos los bloqueadores del canal del calcio disminuyen la presión arterial porque relajan el músculo liso arteriolar y disminuyen la resistencia vascular periférica.

Como una consecuencia de la disminución de la resistencia vascular periférica, los bloqueadores del canal del calcio despiertan una actividad simpática mediada por barorreceptor. Con las dihidropiridinas, puede ocurrir taquicardia por estimulación adrenérgica del nodo sinoauricular; esta respuesta suele ser muy modesta, excepto cuando se administra rápido el medicamento.

El perfil de reacciones adversas de los bloqueadores del canal del calcio varía entre los medicamentos de esta clase. Los pacientes que reciben cápsulas de nifedipina de liberación inmediata tienen cefalea, rubor, mareo y edema periférico. Sin embargo, en el tratamiento prolongado de la hipertensión no son apropiadas las presentaciones de nifedipina de acción corta. El mareo y rubor implican mucho menos problemas con las presentaciones de liberación sostenida.

La administración oral de nifedipina genera un pico casi inmediato en su concentración plasmática. La nifedipina genera una reducción de las resistencias vasculares sistémicas con una caída brusca de la presión arterial en un período de 5 a 10 minutos, con un pico de acción a los 30 a 60 minutos y su efecto dura hasta por 6 horas.

Un grupo de investigadores de la Universidad de Mississippi, Magann, Everett, Sibai, Baha y James MD, han estudiado en los últimos años el tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo en el puerperio, en aquellas pacientes complicadas con síndrome de HELLP y con preeclampsia severa. En su última publicación exponen una revisión bastante completa titulada "Twelve Steps to Optimal Management of HELLP Syndrome", en la que reportan que la administración de la terapia oral de nifedipina cada cuatro horas en las primeras 48 horas postparto está siendo utilizada en el tratamiento de la preeclampsia severa, siendo efectivo en la reducción de la tensión arterial media y el incremento del gasto urinario.

En otro estudio titulado “Las complicaciones postparto de la preeclampsia y síndrome de HELLP”, del mismo grupo de investigadores, presenta 17 opciones de tratamiento para resolución rápida de la hipertensión, aumentar el gasto urinario, el recuento plaquetario reducido y otras anormalidades que ocurren en las primeras 72 horas postparto en pacientes con preeclampsia severa, eclampsia o síndrome de HELLP. Estas opciones incluyen el curetaje dirigido por ultrasonido en postparto, la terapia con nifedipina oral, y, en pacientes con síndrome de HELLP, la terapia de corticoesteroides para la resolución de la enfermedad.

Barton, Sibai y colaboradores fueron uno de los primeros en investigar los efectos del tratamiento de la nifedipina oral en el puerperio desde el año 1990, ellos publican dos investigaciones importantes.

La primera, en un estudio doble ciego, valora el efecto de nifedipino en pacientes postparto con preeclampsia severa antes del nacimiento. Se distribuyeron 31 pacientes en forma aleatoria para recibir 10 mg de nifedipina (n=16) o placebo (n=15) cada cuatro horas inmediatamente después del parto. Se encontró que el nifedipino oral es eficaz en el control de la tensión arterial, así como para mejorar el gasto urinario durante las primeras 24 horas que siguen al nacimiento.

En un informe subsecuente estudiaron los parámetros de farmacocinética y farmacodinámica de nifedipino oral postparto inmediato en ocho mujeres con preeclampsia severa, con la administración de 10 mg cada cuatro horas. Nuevamente encontraron que el fármaco es eficaz en el control de la tensión arterial en pacientes con preeclampsia, además sobre la base de los hallazgos farmacocinéticos sugirieron que la dosificación fuera cada tres o cuatro horas.

Metildopa.

La metildopa es un antihipertensor de acción central. Aunque solía utilizarse como un antihipertensor, los efectos adversos importantes de la metildopa limitan su uso actual en Estados Unidos al tratamiento de la hipertensión en el embarazo, en donde cuenta con un expediente de seguridad. Muchas pruebas apoyan la conclusión de que la metildopa actúa en el cerebro por medio de un metabolito activo para disminuir la presión arterial.

La disminución de la presión arterial es máxima 6 a 8 h después de una dosis por vía oral o intravenosa. Cualquier hipotensión grave es reversible con expansión de volumen. Durante el tratamiento con metildopa, el flujo sanguíneo renal se conserva y la función renal no cambia. La metildopa también reduce la secreción de renina, pero este no es un efecto importante del medicamento y no se requiere para sus efectos hipotensores. Con la administración prolongada de metildopa a menudo se retienen sal y agua de manera gradual, lo cual tiende a disminuir el efecto antihipertensor. Esto se ha denominado "seudotolerancia" y es posible superarla, utilizando de modo concurrente un diurético.

Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren luego de 2 a 3 h. El fármaco se distribuye a un volumen al parecer relativamente pequeño (0.4 L/kg) y se elimina con una semivida de unas 2 h. A pesar de su absorción rápida y semivida breve, el efecto máximo de la metildopa se retrasa 6 a 8 h, incluso después de administración por vía intravenosa, y la duración de acción de una dosis única por lo general es de casi 24 h; esto permite proporcionar posología una o dos veces al día.

Además de disminuir la presión arterial, la metildopa puede producir sedación, en gran parte transitoria. Otros efectos adversos que se relacionan con los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central comprenden reducción de la libido, signos parkinsonianos e hiperprolactinemia que puede tornarse lo suficiente pronunciada como para causar ginecomastia y galactorrea. La metildopa puede

causar anemia hemolítica. Por lo menos 20% de quienes reciben dicho compuesto durante un año presenta prueba de Coombs (prueba antiglobulina) con resultados positivos, que se deben a anticuerpos dirigidos contra el antígeno Rh en eritrocitos. Sin embargo, la aparición de una prueba de Coombs con resultados positivos en sí no constituye una indicación para suspender la metildopa; 1 a 5% de tales pacientes presentará anemia hemolítica que requiere suspender rápido el suministro del fármaco. La prueba de Coombs puede permanecer positiva hasta por un año después que se retira la metildopa, pero la anemia hemolítica por lo general involuciona en semanas.

Es un fármaco preferido para tratar la hipertensión durante el embarazo, con base en su eficacia e inocuidad para madre y feto. La dosis inicial habitual de metildopa es de 250 mg dos veces al día, y hay poco efecto adicional con más de 2 g/día. La administración de una dosis única diaria de metildopa al acostarse minimiza los efectos sedantes, pero en algunos enfermos quizá se requiera proporcionar la dosis dos veces al día. (12)

Tratamiento de la eclampsia.

Durante una crisis convulsiva en una paciente con eclampsia debe prevenirse la lesión materna y suministrar asistencia y vigilancia respiratoria y cardiovascular. Hay que administrar y asegurar la permeabilidad y función respiratoria y administrar oxígeno suplementario. Debe evitarse la lesión de la lengua, y evitar broncoaspiración. Se instituye monitoreo electrocardiográfico y oximetría de pulso debido a que la hipoxemia puede provocar nueva crisis convulsiva. Una vez terminada la crisis convulsiva se efectúa una evaluación de la condición fetal. En caso de urgencia obstétrica, como desprendimiento prematuro de placenta normoinserta o sufrimiento fetal debe ingresarse a la paciente en la unidad tocoquirúrgica y administrar tratamiento médico de manera simultánea. En ausencia de urgencia obstétrica, el siguiente paso consiste en prevenir la recurrencia de las convulsiones.

Diversos estudios han demostrado la superioridad del sulfato de magnesio sobre otros anticonvulsivos en la terapéutica de la eclampsia. Además también tiene utilidad en la preeclampsia severa porque evita la aparición de la primera convulsión.

El esquema más utilizado hoy en día es la modificación de Zuspan que incluye 4 g de impregnación y 1 a 2 g en infusión continua como dosis de mantenimiento.

El medicamento de segunda línea, empleado cuando está contraindicado el sulfato de magnesio es la difenilhidantoína, con una dosis de impregnación de 15 mg/kg/día, sin pasar de 1 g y con una velocidad de infusión menor de 50 mg por minuto, con dosis posteriores de 6 mg/kg por dosis en tres tomas en 24 hs. (13)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión complica casi el 10% del total de embarazos de manera general. La progresión de formas leves a graves es impredecible y puede ser rápida. El tratamiento farmacológico tiene poco lugar en el manejo de la hipertensión leve que ocurre al final del tercer trimestre, siendo menor la mortalidad perinatal asociada a la hipertensión leve (<140/90 mmHg). Cuando la hipertensión es grave (>160/110 mmHg) asociada a proteinuria, y se establece el diagnóstico de preeclampsia severa, las tasas de mortalidad se elevan; el manejo activo da como resultado menores tasas de mortalidad perinatal. El tratamiento de la hipertensión se determina de acuerdo al beneficio esperado en la salud materna, la edad gestacional y la exposición fetal a los medicamentos antihipertensivos. El principal objetivo de la medicación antihipertensiva es prevenir o tratar la hipertensión severa y sus complicaciones asociadas, así como prolongar el embarazo durante el tiempo necesario. (14)

La elección de los fármacos antihipertensivos en el embarazo y puerperio es a menudo limitada por razones de seguridad del feto, por su potencial teratogénico y seguridad en la lactancia. Tres fármacos antihipertensivos, nifedipina, metildopa y labetalol han demostrado ser seguros para su uso en las mujeres embarazadas y se utilizan comúnmente para el tratamiento de diversos trastornos hipertensivos durante el embarazo y puerperio.

Es necesario resaltar la importancia de mantener el control de la hipertensión arterial con monitoreo y vigilancia adecuada de las pacientes en etapa gestacional así como posterior a la evacuación uterina hasta las primeras 24 horas, puesto que se ha reportado que un 35 % de las eclampsias ocurren el puerperio inmediato, para aquellas pacientes complicadas con síndrome de HELLP el monitoreo debe continuar hasta los 2 a 4 días del puerperio. Otras revisiones reportan que el 25% de los casos de eclampsia se producen en el período postparto. (15)

En nuestra unidad el manejo médico de la paciente con diagnóstico de preeclampsia durante el embarazo y puerperio se centra principalmente en la combinación de alfa metil dopa + hidralazina vía oral (500 mg vía oral de AMD cada 8 horas + 50 mg vía oral de hidralacina cada 6 horas). Manejo que ofrece a la paciente una polifarmacia, con toma horaria de un número considerable de fármacos de acuerdo a su presentación disponible en la institución, continuando el mismo esquema de manera ambulatoria. Si bien es cierto el esquema ha sido documentado como efectivo, existe el riesgo de abandono del mismo por la frecuencia de las tomas, la disponibilidad y los costos que esto implica.

Se han utilizado nuevas alternativas de tratamiento, seguras durante el último trimestre del embarazo y la etapa del puerperio y lactancia. Fármacos como calcio antagonistas (nifedipino) se encuentran dentro de este grupo.

Partiendo de este planteamiento surge la necesidad de analizar los diferentes esquemas de tratamiento utilizados en nuestra unidad con la finalidad de buscar la alternativa terapéutica más efectiva, que logre revertir en un menor tiempo las cifras tensionales elevadas.

Pregunta de Investigación.

¿Cuál es la utilidad del nifedipino de liberación prolongada en comparación con la combinación de metildopa más hidralacina en el control de la tensión arterial en pacientes con preeclampsia severa durante el puerperio?

JUSTIFICACIÓN

Las intervenciones encaminadas a prevenir la presencia de complicaciones de una enfermedad dependen de su prevalencia y costes para el individuo y la institución en donde se maneja. Deben determinarse las consecuencias clínicas de los fármacos utilizados en el control de la hipertensión arterial en pacientes con preeclampsia, siendo la disminución de la presión arterial sistólica, diastólica y presión arterial media, nuestro parámetro a evaluar.

Durante las últimas décadas, ha habido una amplia investigación respecto a la incidencia, factores de riesgo, patogenia, predicción, prevención y el manejo de la hipertensión en pacientes con preeclampsia. Los datos disponibles en la literatura médica se han centrado principalmente en la atención prenatal y manejo perinatal de estas pacientes, aunque algunas de ellas pueden desarrollar de novo eclampsia, hemólisis o síndrome de HELLP durante el puerperio. Por lo tanto, hay pocos datos con respecto a la evaluación, gestión, y las complicaciones en las mujeres que se encuentran con el diagnóstico de hipertensión posparto.

A pesar de las limitaciones, la prevalencia de hipertensión posparto o preeclampsia oscila en rangos de 0.3% a 27.5%

Hay muy poca información sobre el mejor esquema de manejo para la hipertensión posparto, independientemente del tipo o la gravedad, para optimizar la seguridad materna y reducir al mínimo la estancia intrahospitalaria. La verdadera prevalencia de la hipertensión posparto es difícil de determinar, pero la importancia de la vigilancia de las mujeres durante el puerperio fue destacada en investigaciones en el Reino Unido de 1994 a 1996, en donde aproximadamente el 10% de las muertes maternas debidas a un trastorno hipertensivo del embarazo se produjo en el período posparto. (16)

Otras complicaciones de la hipertensión posparto incluyen apoplejía, y posiblemente, eclampsia. En un estudio de todos los casos de eclampsia en los Estados Unidos, en 1992, se demostró que el 44% de la eclampsia se produce en el puerperio, por lo general en las primeras 48 horas después del parto. Las mujeres con hipertensión posparto también pueden experimentar estancias hospitalarias más largas y, posiblemente, ansiedad sobre su recuperación. (17)

La finalidad de este estudio es analizar la utilidad de los tratamientos antihipertensivos empleados para el control de la hipertensión en las pacientes con preeclampsia severa durante el período puerperal; aportando datos que permitan un mejor uso racional de medicamentos, priorizando en las opciones terapéuticas a emplear de forma rutinaria, dando así un nuevo paso para los manejos destinados a la disminución de la morbilidad materna en estas pacientes, que depende de controles tensionales estables y menor ocurrencia de crisis hipertensivas.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la utilidad de nifedipino de liberación prolongada en comparación con la combinación de metildopa más hidralacina en el control de la tensión arterial en pacientes con preeclampsia severa durante el puerperio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la disminución en la tensión arterial sistólica, diastólica y media en el grupo de pacientes tratadas con nifedipino de liberación prolongada vía oral.
2. Determinar la disminución en la tensión arterial sistólica, diastólica y media en el grupo de pacientes tratadas con metildopa más hidralacina vía oral.
3. Determinar la diferencia en la disminución de la tensión arterial sistólica, diastólica y media al comparar ambos grupos.
4. Determinar el porcentaje de pacientes que lograron control de la tensión arterial a las 72 horas de iniciado el tratamiento en ambos grupos.
5. Determinar cuál tratamiento fue más útil en el control de la tensión arterial.

METODOLOGIA

Previa aprobación del comité de ética y del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de Tlalnepantla, se realizó un estudio retrospectivo, comparativo, observacional, transversal. Se seleccionaron de manera no probabilística, por conveniencia, expedientes de pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa, tratadas en el lapso comprendido entre el 1º de Enero de 2013 al 31 de Enero de 2014. Como criterios de inclusión se consideraron:

CRITERIOS DE INCLUSION

- Expedientes de pacientes en archivo del hospital con diagnóstico de preeclampsia severa.
- Expedientes de pacientes en unidad tocoquirúrgica del Hospital General de Tlalnepantla con diagnóstico de preeclampsia severa en etapa de puerperio inmediato independientemente de la vía de resolución, vaginal o cesárea, de la edad gestacional y viabilidad del producto.
- Expedientes de pacientes en 2º piso de Ginecología del Hospital General de Tlalnepantla con diagnóstico de preeclampsia severa en etapa de puerperio inmediato y mediano, independientemente de la vía de resolución, vaginal o cesárea, de la edad gestacional y viabilidad del producto.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes en unidad toco quirúrgica y piso de Ginecología con diagnóstico de preeclampsia severa, en etapa de puerperio inmediato y mediato con presencia de patologías asociadas como nefropatías, diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, hepatopatías, cardiopatías, colagenopatías, o manejo en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa que no cumplan con los criterios diagnósticos establecidos por el National High Blood Pressure Education Program Working Group Report (NHBPEP) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG).
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa que no hayan sido tratadas con ninguno de los dos esquemas antihipertensivos en estudio o que requirieron asociación con otros fármacos.

Una vez realizada la selección de expedientes se ubicaron en dos grupos: grupo A para todas las pacientes que recibieron tratamiento con nifedipino de liberación prolongada 30 mg vía oral cada 12 horas, grupo B para las pacientes que recibieron tratamiento con metildopa 500 mg vía oral cada 8 horas más hidralacina 50 mg vía oral cada 6 horas.

Se siguió el siguiente protocolo para ambos grupos: se realizó el primer registro de la tensión arterial posterior a la resolución de la gestación (0 horas), posteriormente se registró la última toma realizada a las 72 horas de iniciado el tratamiento. Se calculó la presión arterial media para cada una de las tomas de tensión arterial.

Todos los datos fueron registrados utilizando una ficha de recolección diseñada por el autor. (Anexo 1).

PLAN DE ANÁLISIS

La muestra se distribuyó en dos grupos de estudio. La primera parte del análisis fue de tipo descriptivo, caracterizando las variables bajo la forma de Promedios (\pm Desviación Estándar) y Porcentajes.

A pesar de los criterios de exclusión considerados, para asegurar la comparabilidad de los grupos, se contrastaron las diferencias que pudieran existir con respecto a la edad materna, a través de la prueba t de Student. Se utilizó prueba t de Student para variables independientes para analizar las variaciones en los parámetros hemodinámicos.

Las variables se llevaron a gráficos, según las características presentes: edad materna, presión arterial sistólica, diastólica y presión arterial media, de la siguiente manera:

- Distribución de pacientes estudiadas de acuerdo a edad materna por grupos: 14 a 20 años, 21 a 30 años, 31 a 40 años, 41 a 50 años.
- Disminución la tensión arterial sistólica, diastólica y media por grupos de edad.
- Disminución de la tensión arterial sistólica, diastólica y media para cada grupo de acuerdo al tratamiento antihipertensivo utilizado.
- Proporción de pacientes de cada grupo que lograron control de la tensión arterial por debajo de 140/90 mmHg a las 72 horas de iniciado el tratamiento.

Se usaron los programas SPSS ver. 19.0, y Microsoft Excel 2007 para los cálculos. Se acepta significancia estadística ante valores $p < 0,05$.

DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	<p>Edad en años cumplidos hasta la fecha actual.</p> <p>Interrogatorio directo de la paciente en el momento de su ingreso al hospital, la cual es expresada en años y recabada en el formato de recolección de datos.</p>	Cuantitativa	Años cumplidos
PRESIÓN ARTERIAL	Presión que ejerce la sangre circulante sobre las paredes arteriales.	<p>Hipertensión arterial: Elevación de la presión arterial definida como presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg y presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg en dos ocasiones con 4 horas de diferencia.</p> <p>Presión arterial sistólica: Es la máxima presión, que registra el sistema circulatorio, coincidiendo con la sístole del ventrículo. Primer ruido de Korotkoff registrado a la auscultación de la TA.</p> <p>Presión arterial diastólica: Es la presión mínima que registra la arteria, que coincide con la diástole del ventrículo derecho. Segundo ruido de Korotkoff registrado a la auscultación de la TA.</p>	Cuantitativa	Expresada en mmHg a partir de mediciones de TA.
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA.	Presión de perfusión de los órganos corporales.	<p>Se calcula a partir de las tomas de TAS y TAD en pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva en el embarazo en el puerperio inmediato.</p> <p>$(PAS)+(PAD \times 2) / 3$</p>	Cuantitativa	Cálculo mediante ecuación determinada a partir de registros de TAS y TAD expresada en mmHg

IMPLICACIONES ÉTICAS

Este estudio se desarrolló de acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud, ya que contribuye a la prevención y control de problemas de salud que se consideran prioritarios para la población. Podrá contribuir a la solución de problemas de salud de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en su artículo 100 en materia de investigación con seres humanos y se considera de riesgo nulo ya que no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos. Los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes.

Artículo 96:

“La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

...

- III. A la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población;
- V. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud.”

Artículo 100:

“La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

...

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en los que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.
- III. Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.”

Organización

Recursos Humanos

Médicos adscritos a la dirección médica, comité de ética e investigación, así como de epidemiología/ estadística médica del Hospital General de Tlalnepantla

- Médico residente de Ginecología y Obstetricia
- Jefe de enseñanza
- Titular de curso de Ginecología y Obstetricia, asesor de tesis
- Personal administrativo de epidemiología y archivo clínico

Recursos Materiales

- Formatos de recolección de datos.
- Expedientes clínicos, computadora, impresora, lápices.

Recursos financieros

- Los gastos originados por este estudio fueron cubiertos por el investigador

Límite de espacio:

- Solo se recabó la información obtenida de los expedientes clínicos seleccionados por conveniencia del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Límite de tiempo

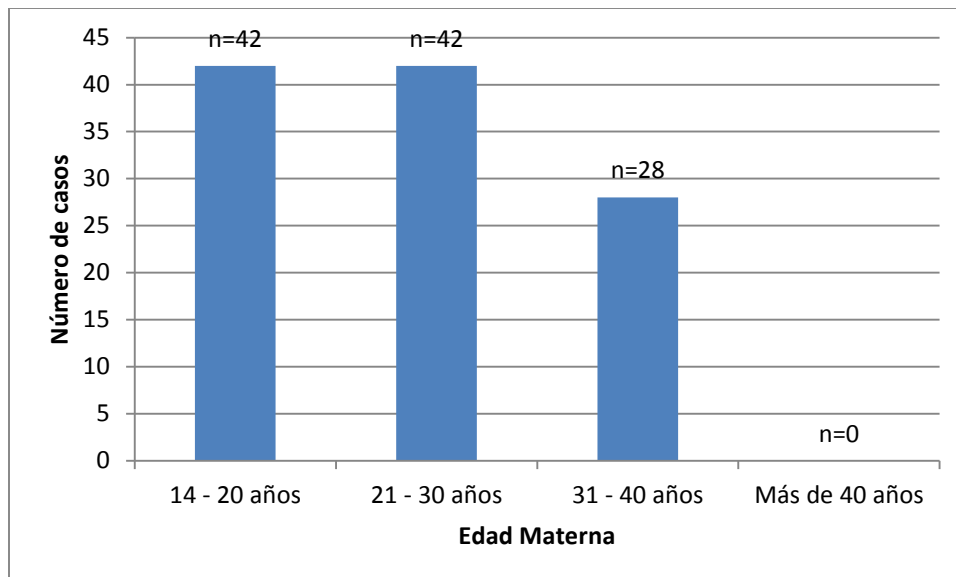
- 1º de enero 2013 al 31 de Enero del 2014

RESULTADOS

Se registraron 112 casos de preeclampsia severa en el período comprendido del 1º de Enero de 2013 al 31 de Enero de 2014. En el Grupo A se incluyeron 47 expedientes (n=47) y en el Grupo B 35 expedientes (n=35). Se excluyeron 30 expedientes (n=30).

El promedio de edad materna para el total de casos de Preeclampsia Severa en el período de estudio fue de 24.67 años. La distribución por grupos de edad se llevo a cabo de la siguiente manera: edad materna de 14 a 20 años, 42 casos (37.5%). 21 a 30 años, 42 casos (37.5%). 31 a 40 años, 28 casos (25%).

GRAFICA 1. Distribución de pacientes con Preeclampsia Severa por grupos de edad en el Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero 2013 a 31 de Enero 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

CUADRO 1. Promedio de edad materna por grupos de estudio en pacientes con Preeclampsia Severa. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero 2013 a 31 de Enero 2014

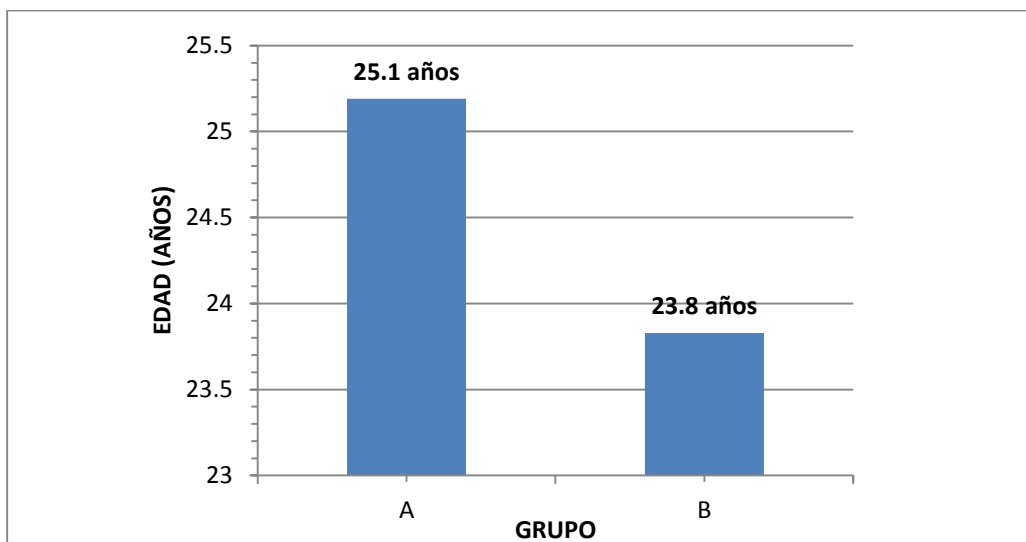
	GRUPO				
	A		B		P
	Promedio	DE	Promedio	DE	
EDAD	25.19	7.46	23.83	5.81	0.373

DE: Desviación Estándar.

Fuente: Expedientes Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Al comparar la edad materna en ambos grupos se evidencia que son grupos estadísticamente comparables (al practicar la prueba t de Student no se encontró diferencia estadísticamente significativa, $p=0.373$). El promedio de edad para el grupo A es de 25 años y para el grupo B 23 años.

GRÁFICA 2. Promedio de edad materna por grupos de estudio en pacientes con Preeclampsia Severa. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero 2013 a 31 de Enero 2014



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

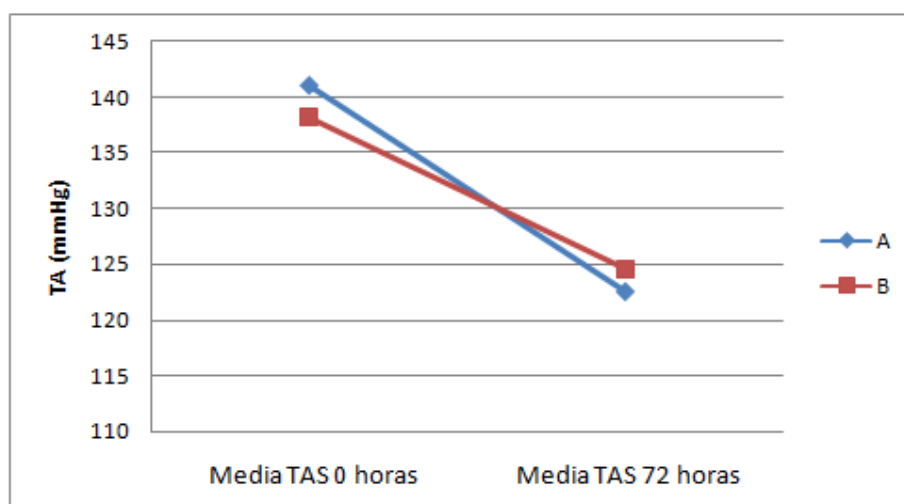
CUADRO 2. Disminución de cifras de Tensión Arterial Sistólica en mmHg por grupos de estudio. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014

	Media TAS 0 horas (mmHg)	Media TAS 72 horas (mmHg)	Diferencia de Disminución TAS (mmHg)
Grupo A	141.08	122.51	18.57
Grupo B	138.11	124.62	13.49

Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este cuadro refleja la variación de la Tensión Arterial Sistólica en mmHg descendidos desde la primera toma posterior a la resolución del embarazo hasta las 72 horas de iniciado el tratamiento en ambos grupos. Se evidencia que la disminución fue mayor para el Grupo A (nifedipino de liberación prolongada) comparado con el Grupo B (metildopa más hidralacina).

GRÁFICA 3. Variación de la media de Tensión Arterial Sistólica en ambos grupos de estudio. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Al realizar el análisis estadístico respecto a la variación de la Tensión Arterial Sistólica en función del tiempo, no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.264$).

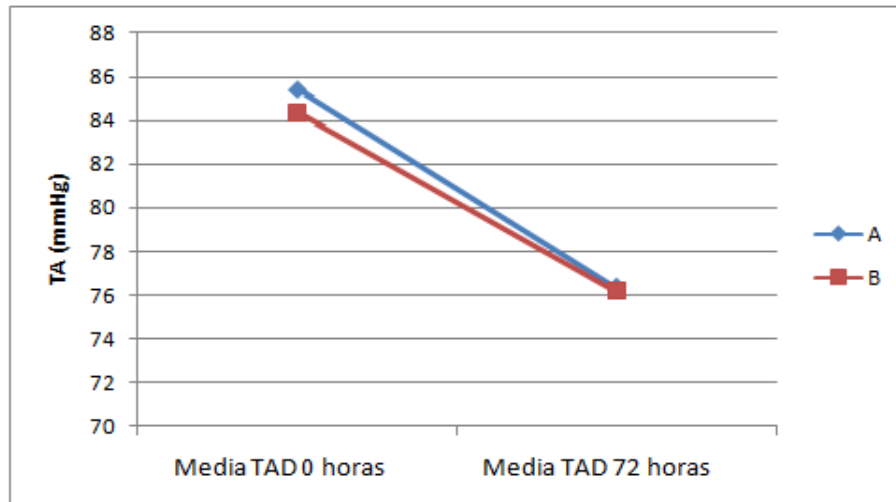
CUADRO 3. Disminución de Tensión Arterial Diastólica en mmHg por grupos de estudio. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014

	Media TAD 0 horas (mmHg)	Media TAD 72 horas (mmHg)	Diferencia de Disminución TAD (mmHg)
Grupo A	85.44	76.36	9.08
Grupo B	83.45	76.20	7.25

Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este cuadro refleja la variación de la Tensión Arterial Diastólica en mmHg descendidos desde la primera toma posterior a la resolución del embarazo hasta las 72 horas de iniciado el tratamiento en ambos grupos. Se evidencia que la disminución fue mayor para el Grupo A (nifedipino de liberación prolongada) comparado con el Grupo B (metildopa más hidralacina).

GRÁFICA 4. Variación de la media de Tensión Arterial Diastólica en ambos grupos de estudio. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Al realizar el análisis estadístico respecto a la variación de la Tensión Arterial Diastólica en función del tiempo, no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.628$).

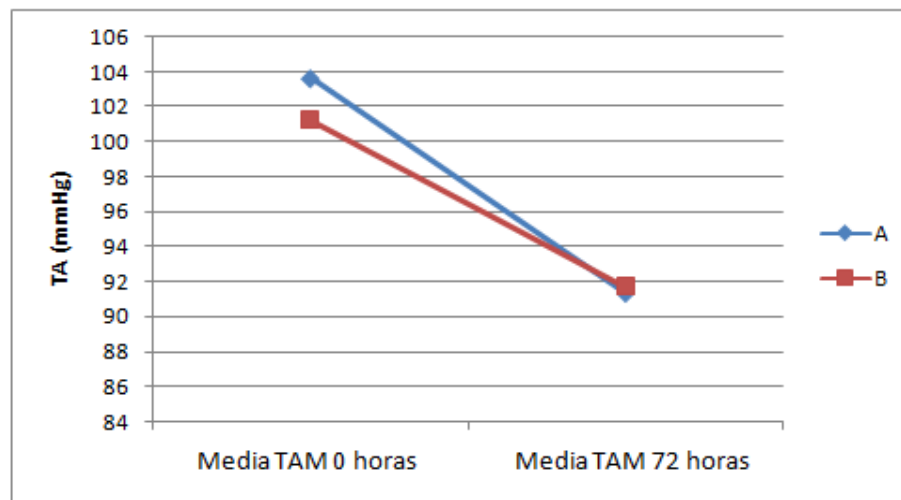
CUADRO 4. Disminución de Tensión Arterial Media en mmHg por grupos de estudio. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.

	Media TAM 0 horas (mmHg)	Media TAM 72 horas (mmHg)	Diferencia de Disminución TAM (mmHg)
Grupo A	103.63	91.34	12.29
Grupo B	101.25	91.71	9.54

Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este cuadro refleja la variación de la Tensión Arterial Media en mmHg descendidos desde la primera toma posterior a la resolución del embarazo hasta las 72 horas de iniciado el tratamiento en ambos grupos. Se evidencia que la disminución fue mayor para el Grupo A (nifedipino de liberación prolongada) comparado con el Grupo B (metildopa más hidralacina).

GRÁFICA 5. Variación de la media de Tensión Arterial Media en ambos grupos de estudio. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Al realizar el análisis estadístico respecto a la variación de la Tensión Arterial Media en función del tiempo, no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.456$).

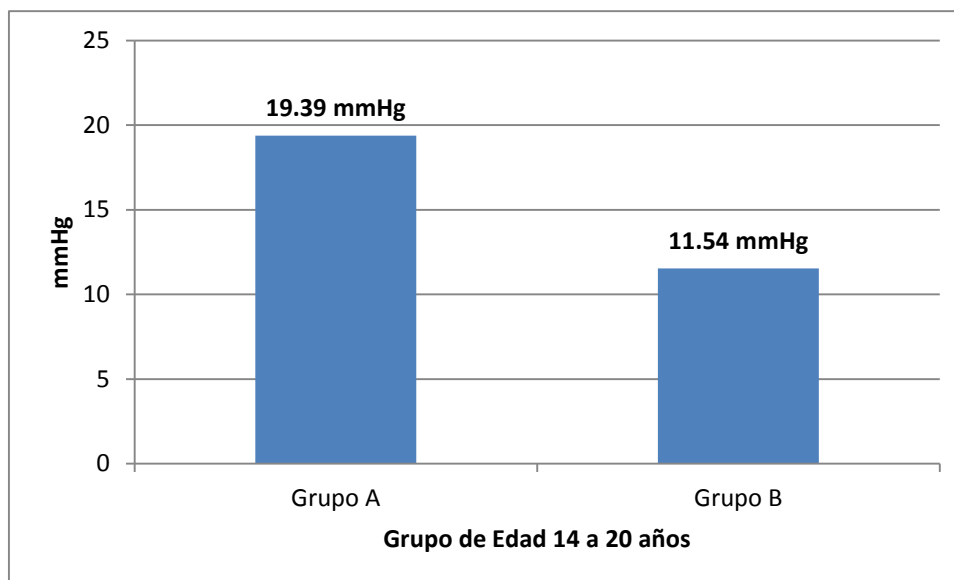
CUADRO 5. Diferencia de disminución de Tensión Arterial Sistólica en mmHg por grupos de edad. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.

	Media TAS 0 horas (mmHg)	Media TAS 72 horas (mmHg)	Diferencia de Disminución TAS (mmHg)
Grupo A			
14 a 20 años	140.5	121.11	19.39
21 a 30 años	145.35	121.42	23.93
31 a 40 años	137.8	125.2	12.6
Grupo B			
14 a 20 años	136.30	124.76	11.54
21 a 30 años	138.70	122.94	15.76
31 a 40 años	140.8	130	10.8

Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este cuadro refleja la variación de la Tensión Arterial Sistólica en mmHg descendidos desde la primera toma posterior a la resolución del embarazo hasta las 72 horas de iniciado el tratamiento por grupos de edad. Se evidencia que la disminución fue mayor para el Grupo A (nifedipino de liberación prolongada) en comparación con el Grupo B (metildopa más hidralacina).

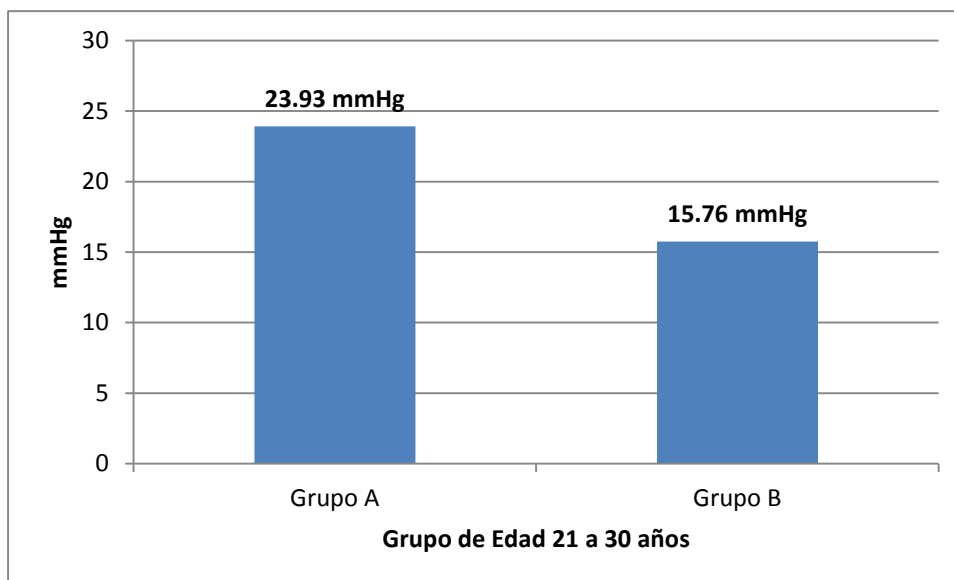
GRÁFICA 6. Diferencia de Disminución de Tensión Arterial Sistólica en mmHg en el grupo de edad de 14 a 20 años. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este gráfico muestra la comparación de ambos medicamentos (Grupo A, nifedipino de liberación prolongada, versus Grupo B, metildopa más hidralacina) en el grupo de edad de 14 a 20 años. La disminución en mmHg de la tensión arterial sistólica es mayor para el Grupo A.

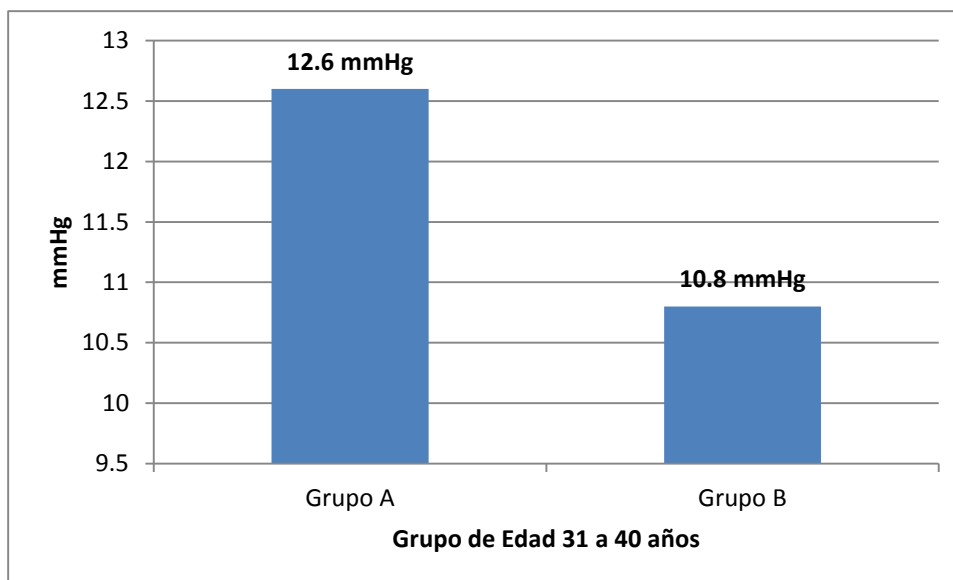
GRÁFICA 7. Diferencia de Disminución de Tensión Arterial Sistólica en mmHg en el grupo de edad de 21 a 30 años. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este gráfico muestra la comparación de ambos medicamentos (Grupo A, nifedipino de liberación prolongada, versus Grupo B, metildopa más hidralacina) en el grupo de edad de 21 a 30 años. La disminución en mmHg de la tensión arterial sistólica es mayor para el Grupo A.

GRÁFICA 8. Diferencia de Disminución de Tensión Arterial Sistólica en mmHg en el grupo de edad de 31 a 40 años. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este gráfico muestra la comparación de ambos medicamentos (Grupo A, nifedipino de liberación prolongada, versus Grupo B, metildopa más hidralacina) en el grupo de edad de 31 a 40 años. La disminución en mmHg de la tensión arterial sistólica es mayor para el Grupo A.

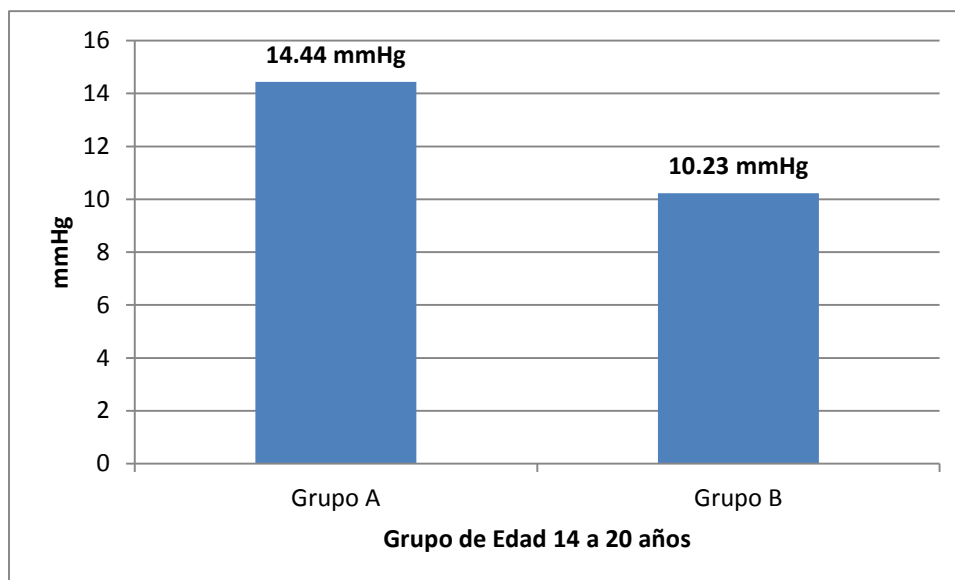
CUADRO 6. Diferencia de disminución de Tensión Arterial Diastólica en mmHg por grupos de edad. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.

	Media TAD 0 horas (mmHg)	Media TAD 72 horas (mmHg)	Diferencia de Disminución TAD (mmHg)
Grupo A			
14 a 20 años	89.44	75	14.44
21 a 30 años	85.07	76.42	8.65
31 a 40 años	81	77.93	3.07
Grupo B			
14 a 20 años	82.15	71.92	10.23
21 a 30 años	83.05	78.35	4.7
31 a 40 años	88.2	80	8.2

Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este cuadro refleja la variación de la Tensión Arterial Diastólica en mmHg descendidos desde la primera toma posterior a la resolución del embarazo hasta las 72 horas de iniciado el tratamiento por grupos de edad. Se evidencia que la disminución fue mayor para el Grupo A (nifedipino de liberación prolongada) en comparación con el grupo B (metildopa más hidralacina).

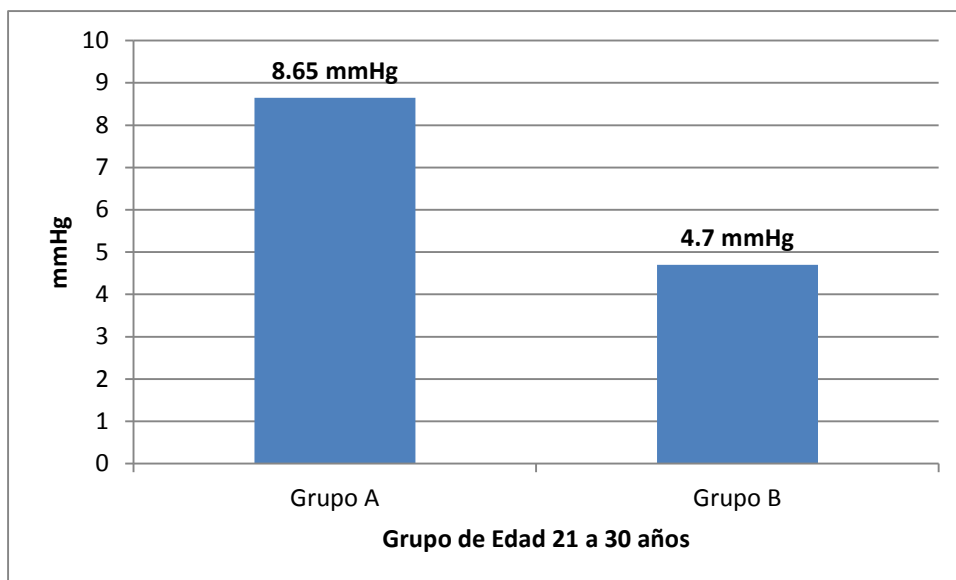
GRÁFICA 9. Diferencia de disminución de Tensión Arterial Diastólica en mmHg en el grupo de edad de 14 a 20 años. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este gráfico muestra la comparación de ambos medicamentos (Grupo A, nifedipino de liberación prolongada, versus Grupo B, metildopa más hidralacina) en el grupo de edad de 14 a 20 años. La disminución en mmHg de la tensión arterial diastólica es mayor para el Grupo A.

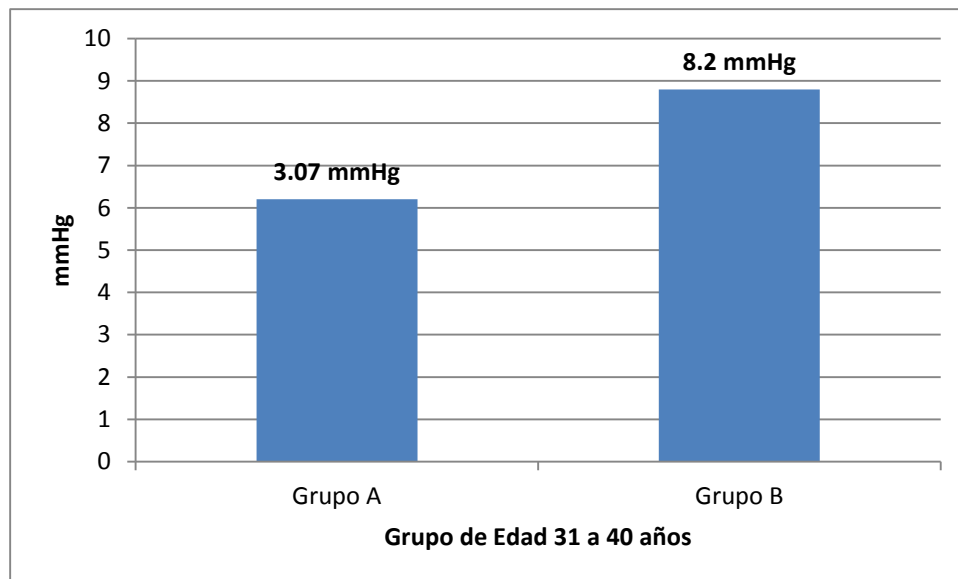
GRÁFICA 10. Diferencia de disminución de Tensión Arterial Diastólica en mmHg en el grupo de edad de 21 a 30 años. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este gráfico muestra la comparación de ambos medicamentos (Grupo A, nifedipino de liberación prolongada, versus Grupo B, metildopa más hidralacina) en el grupo de edad de 21 a 30 años. La disminución en mmHg de la tensión arterial diastólica es mayor para el Grupo A.

GRÁFICA 11. Diferencia de disminución de Tensión Arterial Diastólica en mmHg en el grupo de edad de 31 a 40 años. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este gráfico muestra la comparación de ambos medicamentos (Grupo A, nifedipino de liberación prolongada, versus Grupo B, metildopa más hidralacina) en el grupo de edad de 31 a 40 años. La disminución en mmHg de la tensión arterial diastólica es mayor para el Grupo B.

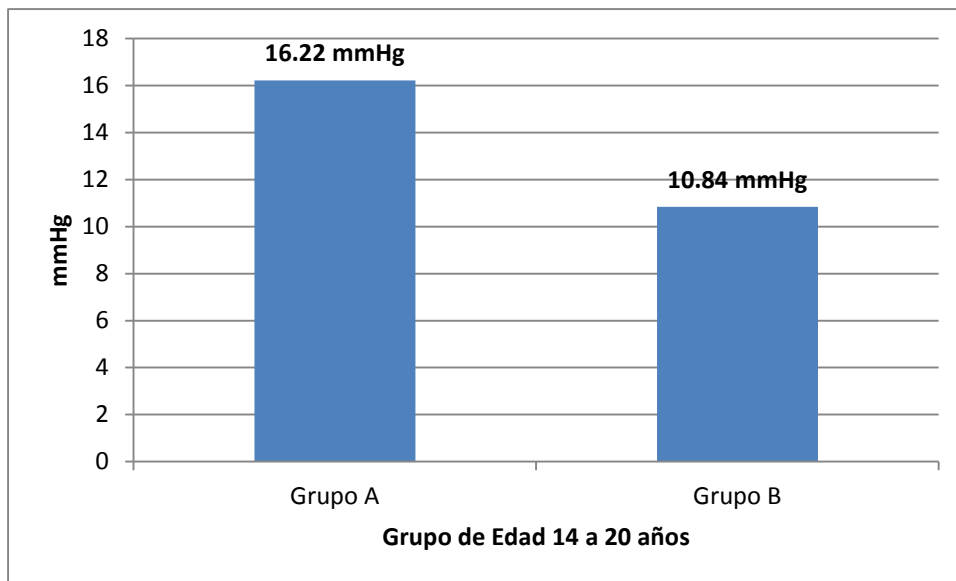
CUADRO 7. Diferencia de Disminución de Tensión Arterial Media en mmHg por grupos de edad. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.

	Media TAM 0 horas (mmHg)	Media TAM 72 horas (mmHg)	Media de Disminución TAM (mmHg)
Grupo A			
14 a 20 años	106.16	89.94	16.22
21 a 30 años	104.78	91	13.78
31 a 40 años	99.53	93.33	6.2
Grupo B			
14 a 20 años	99.84	89	10.84
21 a 30 años	101.17	92.41	8.76
31 a 40 años	105.2	96.4	8.8

Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este cuadro refleja la variación de la Tensión Arterial Media en mmHg descendidos desde la primera toma posterior a la resolución del embarazo hasta las 72 horas de iniciado el tratamiento por grupos de edad. Se evidencia que la disminución fue mayor para el Grupo A (nifedipino de liberación prolongada) en comparación con el Grupo B (metildopa más hidralacina).

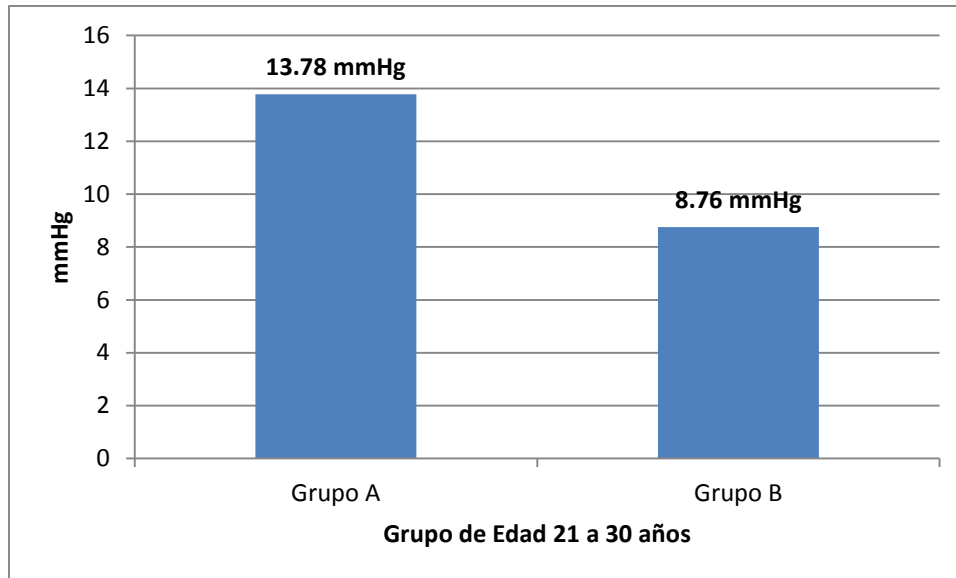
GRÁFICA 12. Diferencia de disminución de Tensión Arterial Media en mmHg en el grupo de edad de 14 a 20 años. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este gráfico muestra la comparación de ambos medicamentos (Grupo A, nifedipino de liberación prolongada, versus Grupo B, metildopa más hidralacina) en el grupo de edad de 14 a 20 años. La disminución en mmHg de la tensión arterial media es mayor para el Grupo A.

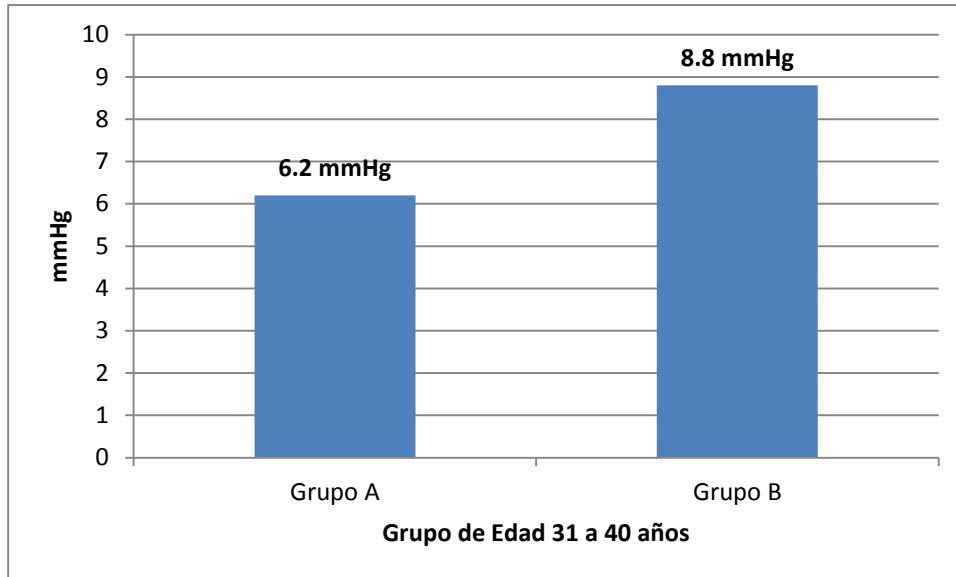
GRÁFICA 13. Diferencia de disminución de Tensión Arterial Media en mmHg en el grupo de edad de 21 a 30 años. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este gráfico muestra la comparación de ambos medicamentos (Grupo A, nifedipino de liberación prolongada, versus Grupo B, metildopa más hidralacina) en el grupo de edad de 21 a 30 años. La disminución en mmHg de la tensión arterial media es mayor para el Grupo A.

GRÁFICA 14. Diferencia de disminución de Tensión Arterial Media en mmHg en el grupo de edad de 31 a 40 años. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de Enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.



Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este gráfico muestra la comparación de ambos medicamentos (Grupo A, nifedipino de liberación prolongada, versus Grupo B, metildopa más hidralacina) en el grupo de edad de 31 a 40 años. La disminución en mmHg de la tensión arterial media es mayor para el Grupo B.

CUADRO 8. Porcentaje de pacientes con Preeclampsia Severa que lograron control hipertensivo ($TA \leq 140/90$ mmHg) a las 72 horas de iniciado el tratamiento. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.

	Total Expedientes	No. de pacientes $TA \leq 140/90$ mmHg a las 72 horas	% de pacientes $TA \leq 140/90$ mmHg a las 72 horas
GRUPO			
A	47	46	97.87
B	35	32	91.42

Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este cuadro muestra la proporción de pacientes que lograron control hipertensivo, por grupo, en relación a cifras de TA. Se observa un porcentaje mayor para el grupo A (nifedipino de liberación prolongada) en comparación con el grupo B (metildopa más hidralacina).

CUADRO 9. Porcentaje de pacientes con Preeclampsia Severa que lograron control hipertensivo (TAM \leq 106 mmHg) a las 72 horas de iniciado el tratamiento. Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan. 1º de enero de 2013 a 31 de Enero de 2014.

	Total Expedientes	No. de pacientes TAM \leq 106 mmHg a las 72 horas	% de pacientes TAM \leq 106 mmHg a las 72 horas
GRUPO			
A	47	47	100
B	35	33	94.28

Fuente: Expedientes del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan.

Este cuadro muestra la proporción de pacientes que lograron control hipertensivo, por grupo, en relación a cifras de TAM. Se observa un porcentaje mayor para el grupo A (nifedipino de liberación prolongada) en comparación con el grupo B (metildopa más hidralacina).

DISCUSIÓN

La preeclampsia constituye una causa importante de morbimortalidad materna y perinatal. Se presentan 50,000 muertes maternas a nivel mundial por este síndrome y en países en vías de desarrollo como México, América Latina y el Caribe, constituye la principal causa de muerte siendo responsable de una cuarta parte de las muertes maternas. (18)

El promedio de edad materna para el total de casos de Preeclampsia Severa en el período de estudio fue de 24.67 años. La distribución por grupos de edad se llevo a cabo de la siguiente manera: edad materna de 14 a 20 años, 42 casos (37.5%). 21 a 30 años, 42 casos (37.5%). 31 a 40 años, 28 casos (25%).

El promedio de edad osciló en los 25 años, esto concuerda con los datos reportados por Pacheco, et.al. 2009, en donde se reporta que la aparición de la hipertensión arterial en el embarazo es mayor en pacientes jóvenes, menores de 30 años.

El uso de Nifedipino como monoterapia en el tratamiento de la hipertensión arterial por vía oral en el puerperio ha sido estudiada en varias investigaciones para demostrar su efectividad como agente antihipertensivo, de acción inmediata y que permanece durante el tiempo, disminuyendo así las potenciales complicaciones durante este período.

En esta investigación, basándonos en la evaluación de los resultados obtenidos, la administración de Nifedipino de liberación prolongada vía oral, en el puerperio, mostró una reducción mayor en las cifras de Tensión Arterial Sistólica, Diastólica y Media a través del período de tiempo estudiado, al ser comparado con el grupo de metildopa más hidralacina, sin embargo al realizar el análisis estadístico entre ambos grupos, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa respecto a dichas variaciones. Patel NK et.al. reporta en su artículo de 2012 una efectividad y

seguridad similar entre el grupo tratado con nifedipino versus metildopa como monoterapia, sin embargo recomienda la asociación de hidralacina vía oral a la terapia con metildopa para mejorar el control hipertensivo.

Al realizar la evaluación de la diferencia de disminución de la Tensión Arterial Sistólica, Diastólica y Media para cada grupo de edad se evidenció una disminución mayor para el grupo de pacientes tratadas con nifedipino de liberación prolongada, en comparación con el grupo tratado con metildopa más hidralacina. Se observa una respuesta mayor para las pacientes de 14 a 20 años misma que disminuye conforme aumenta la edad materna.

Analizando otros resultados obtenidos, encontramos que de los 112 expedientes analizados (100%), se cumplieron los criterios diagnósticos establecidos por National High Blood Pressure Education Program Working Group Report (NHBPEP) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) en 96 casos (85.71%). Se excluyeron 30 expedientes (30%) del total de los 112 expedientes analizados por requerir asociación con otros fármacos distintos a los establecidos para el presente estudio.

CONCLUSIONES

El promedio de edad para las pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa fue de 24.67 años.

El 86.71% (96 casos) de las pacientes estudiadas cumplió con los criterios establecidos por el National High Blood Pressure Education Program Working Group Report (NHBPEP) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) para el diagnóstico de Preeclampsia Severa.

La terapia con Nifedipino de liberación prolongada es útil en el manejo de la hipertensión durante el puerperio de pacientes con diagnóstico de Preeclampsia Severa.

La diferencia de disminución de la Tensión Arterial Sistólica, Diastólica y Media registrada para las pacientes del grupo de Nifedipino de liberación prolongada mostró una reducción mayor en comparación con el grupo de Metildopa más Hidralacina. Variación que no resultó estadísticamente significativa al aplicar el análisis estadístico (TAS $p=0.264$, TAD $p=0.628$, TAM $p=0.456$).

Respecto al grupo de edad, la terapia de Nifedipino de liberación prolongada mostró una disminución mayor en comparación con el grupo de Metildopa más Hidralacina.

El grupo de edad con mejor respuesta al tratamiento antihipertensivo fue el grupo de 14 a 20 años, disminuyendo la respuesta conforme aumenta la edad materna.

La terapia con Nifedipino de liberación prolongada es igualmente útil que la terapia con Metildopa más Hidralacina. Sin embargo sus ventajas radican en el bajo costo del tratamiento, su fácil administración, su rápida acción antihipertensiva y su efecto sostenido.

RECOMENDACIONES

Se recomienda la utilización de Nifedipino de liberación prolongada en el manejo de la hipertensión durante el puerperio de Pacientes con Preeclampsia Severa.

Los criterios diagnósticos para Preeclampsia Severa fueron modificados en 2013 por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG). Se recomienda la revisión sistemática de dichos criterios por personal adscrito y becario del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylan a fin de unificar los diagnósticos y el manejo en estas pacientes.

Se recomienda realizar nuevos estudios de investigación en pacientes con Preeclampsia Severa y otras patologías asociadas (Diabetes Mellitus, nefropatías, colagenopatías etc.) para evaluar la respuesta farmacológica.

Se recomienda realizar estudios prospectivos con terapia de Nifedipino de liberación prolongada que permita determinar la repercusión en los parámetros bioquímicos de laboratorio así como efectos secundarios.

Se recomienda realizar estudios prospectivos con terapia de Nifedipino de liberación prolongada en pacientes embarazadas con diagnóstico de Preeclampsia, leve o severa.

BIBLIOGRAFIA

1. Sibai BM MD. Etiology and management of postpartum hypertension – preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Jun; 206(6):470-5
2. Guía de práctica clínica para la detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas en el embarazo. México, Secretaria de Salud 2008.
3. Lindheimer MD, et al. Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension* 4(2) (2010) 68–78.
4. Sibai BM, MD. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Lockwood C (Ed) UpToDate 2013.
5. Hernández JA, Estrada A. Medicina Crítica y Terapia Intensiva en Obstetricia. Intersistemas, México 2007. p.p 253-64.
6. Pacheco JA, et.al. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Embarazo. 1ª ed. Prado, México 2009.
7. Romero JF, et.al. Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. 2ª ed. McGraw Hill. México, 2009.
8. Foley M, Strong T, Garite T. Cuidados Intensivos en Obstetricia. 3ª ed. McGraw Hill, México 2011.
9. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Ergur A, Atay V, et al. Comparison of Treatment with Metoprolol and Nifedipine in Conservative Management of Preeclampsia. *Perin J.* 2008, 16:1. 19-25.

10. Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD004351.
11. Rezae Z, Rahimi F, Pormujieb M, Youefzadeh Y, Motevalian M, et al. Comparison of the Efficacy of Nifedipine and Hydralazine in Hypertensive Crisis in Pregnancy. *Acta Médica Iranica*, 2011; 49(11): 701-706.
12. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. 2007. New York: McGraw-Hill. pp. 1825.
13. Sibai BM, MD. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2010; 102:181–92.
14. Guías de Práctica Clínica. Diagnóstico Clínico y Tratamiento Preeclampsia-Eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(6):S461-S525
15. Patel NK, Gadhavi M, Gorasia D, Pandya MR. Comparative evaluation of antihypertensive drugs in the management of pregnancy-induced hypertension. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2012;1:174-7.
16. Brown M, MD, Buddle M, Farrell T, Davis G MD. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;187:1046-50.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.

18. INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud.
Bases de datos de defunciones. (2005-2007).

ANEXO 1

Hospital General de Tlalnepantla
Departamento de Ginecología y Obstetricia.

I. Datos de Identificación:

Número: _____

Iniciales: _____ N° Expediente: _____

Edad: _____

Grupo A _____ Grupo B _____

II. Valores de Tensión Arterial

	TENSIÓN ARTERIAL		
	TAS	TAD	TAM
0 HORAS			
12 HORAS			
24 HORAS			
48 HORAS			
72 HORAS			